

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Medición de la hemodinámica hepática intraoperatoria en
cirugía de trasplante hepático ortotópico cadavérico y su
relación con la disfunción primaria del injerto**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Lozano Lominchar

Directores

**José Ángel López Baena
José Luis García Sabrido**

Madrid 2018

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica
Departamento de Cirugía



**Medición de la hemodinámica hepática intraoperatoria en
cirugía de trasplante hepático ortotópico cadavérico y su
relación con la disfunción primaria del injerto.**

TESIS DOCTORAL

Autor

Pablo Lozano Lominchar

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica
Departamento de Cirugía



**Medición de la hemodinámica hepática intraoperatoria en
cirugía de trasplante hepático ortotópico cadavérico y su
relación con la disfunción primaria del injerto.**

TESIS DOCTORAL

Autor

Pablo Lozano Lominchar

Directores

Profesor José Ángel López Baena

Profesor José Luis García Sabrido

Madrid, 2017

“Predecir es difícil, sobre todo el futuro”

Niels Henrik David Bohr (1885-1962)

Premio Nobel de Física en 1922

DIRECTORES

PROFESOR JOSÉ ÁNGEL LÓPEZ BAENA

Médico adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Gregorio Marañón

Profesor Asociado de Patología Quirúrgica I. Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid.

PROFESOR JOSÉ LUIS GARCÍA SABRIDO

Profesor Honorífico del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

Al embarcarse en un proyecto como la realización de una tesis doctoral, el doctorando debe rodearse de un entorno adecuado que le dirija a la finalización de la misma. En ese entorno especial se encuentra la familia, los directores de tesis y en el caso de tesis relacionadas con el ámbito de Ciencias Médico-Quirúrgicas el equipo de profesionales en el que el doctorando está incluido.

Agradezco a mis padres, Pilar y Gregorio su esfuerzo. Gracias a ellos, paso a paso consigo todos mis sueños. Un sueño era licenciarme en Medicina y uno, aún más importante era ser cirujano. Su educación en valores como el esfuerzo, la constancia y el inconformismo me dirigen a aceptar cualquier reto que me surja en la vida. Mis padres han sido el motor para la realización de esta tesis doctoral.

Al Profesor José Ángel López Baena, mi mentor, agradezco la finalización de esta tesis doctoral, sin él nada de esto hubiese sido posible. Él ha estado en todos los momentos por los que pasa el doctorando, aceptó el tema de tesis y su dirección, revisó cada palabra del manuscrito y ha dedicado gran parte de su tiempo en discutir conmigo los aspectos más controvertidos del tema elegido. Gracias de corazón.

Nombrar al Profesor José Luís García Sabrido como director de mi tesis doctoral fue un orgullo, dada la gran admiración y respeto que me provoca su persona, su dedicación, su conocimiento intelectual y su habilidad quirúrgica. Mi maestro es, y será, un espejo en el que mirarme para conseguir mis objetivos profesionales.

Al Doctor José Manuel Asencio Pascual que me involucrara desde el primer momento de mí llegada como residente de Cirugía General y Aparato Digestivo en el proyecto

experimental del grupo. José Manuel encendió en mí la motivación en investigar, confió en mí desde el primer momento y no podía faltar en mis agradecimientos.

A mi amigo Álvaro Gregorio Morales Taboada que desde que llegue al equipo no dudó en guiarme, ayudarme y contagiar la pasión que profesa por la cirugía. A Miguel Ángel, Ariel, Javier, Maitane, Ana, Clara, Javier Morales, mi equipo infatigable, y a los que echaré en falta allí donde realice mi profesión.

Al grupo experimental por su aceptación y por el ejemplo de trabajo que suponen cada uno de sus miembros.

Al Profesor Abecassis, al Dr. Skaro y al Dr. Zhao por el apoyo ofrecido cuando aterricé en el Departamento de Trasplante de Órganos del Northwestern Memorial Hospital en Chicago, uno de los centros de mayor volumen de trasplante de órgano sólido del mundo, y por la revisión estadística de los resultados de este trabajo.

El estudio está realizado dentro del trabajo y la amplia experiencia en más de 1000 trasplantes hepáticos en 25 años de esfuerzo, dedicación y compromiso de multitud de profesionales, entre ellos, mención especial personal al Doctor Julio Pérez-Ferreiroa, coordinador del equipo de Trasplante, y punta de lanza del equipo quirúrgico. No pueden faltar en mis agradecimientos, debido a su cercanía y afecto, y además, por la admiración que me provocan, el Doctor Velasco, el Doctor Bachiller y el Doctor Díaz Zorita miembros destacados del equipo quirúrgico de trasplante e implicados en mi formación quirúrgica desde el primer momento.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACV. Accidente cerebrovascular

ALT. Alanino aminotransferasa

AST. Aspartato aminotransferasa

AUC. Área bajo la curva

DRI. Donor Risk Index (Índice de Riesgo del Donante)

DPI. Disfunción primaria del injerto.

FAH. Flujo arteria hepática

FPI. Fracaso primario del injerto.

FVP. Flujo venoso portal

INR. International Normalized Ratio.

I / R. Isquemia / reperfusión

LDH. Lactato deshidrogenasa

MARS. Molecular Adsorbent Recirculation System

MEAF. Model for Early Allograft Function Scoring

MELD. Modelo de enfermedad hepática terminal

MELD-Na. Modelo de enfermedad hepática terminal-sodio

MHE. Masa Hepática Estimada.

OR. Odds Ratio

PFI. Pobre función inicial

Supervivencia acum. Supervivencia acumulada

SOFT. Survival Outcomes Following Liver Transplant.

TAH. Trombosis de la Arteria Hepática.

TIC. Tiempo de Isquemia Caliente

TIF. Tiempo de Isquemia Fría

TIT. Tiempo de Isquemia Total

UCI. Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS. United Network Organ Sharing.

UW. Universidad de Wisconsin

VHE. Volumen Hepático Estimado

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	17
1.2 FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.....	21
1.3 INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	22
1.4 FISIOPATOLOGÍA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO..	23
1.5 FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.....	26
1.5.1 Factores relacionados con el donante.....	26
1.5.2 Factores relacionados con la preservación del injerto.....	30
1.5.3 Factores relacionados con el receptor	32
1.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	34
1.6.1 Manipulación farmacológica	35
1.6.2 Retrasplante.....	37
1.7 FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS	38
1.7.1 Hemodinámica hepática en hígado nativo	38
1.7.2 Hemodinámica hepática en hígado cirrótico.....	39
1.7.3 Hemodinámica hepática en el injerto hepático tras el trasplante.	40
1.7.4. Causas de alteraciones en los flujos hepáticos intraoperatorios	42

1.8. RELACIÓN DE LA MASA DEL INJERTO CON FLUJO VASCULAR HEPÁTICO	45
2. JUSTIFICACIÓN	49
3. HIPÓTESIS	53
4. OBJETIVOS.....	57
5. MATERIAL Y MÉTODOS	61
6. RESULTADOS.....	79
6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL	79
6.1.1 Características de los donantes	80
6.1.2 Características de los receptores	82
6.1.3 Datos de preservación	84
6.1.4 Datos del procedimiento intraoperatorio.	85
6.1.5 Datos del postoperatorio	86
6.2 FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO HEPÁTICO COMPLETO CADAVÉRICO.....	88
6.2.1 FLUJO ARTERIAL	88
6.2.2 FLUJO PORTAL	92
6.2.3 FLUJO HEPÁTICO TOTAL	95
6.3 FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA	99

6.3.1 FLUJO ARTERIAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA ESTIMADA.	99
6.3.2 FLUJO PORTAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA	102
6.3.3. FLUJO HEPÁTICO TOTAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA	105
6.4 DONOR RISK INDEX Y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO Y LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA INTRAOPERATORIA.	109
6.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO	114
6.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	121
6.6.1 ANÁLISIS GLOBAL	121
6.6.2 FLUJOS VASCULARES Y SUPERVIVENCIA.....	123
6.6.3 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD DEL PACIENTE..	144
6.6.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD A 30 DÍAS.	144
6.6.3.2 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD A 6 MESES.....	146
7. DISCUSIÓN.....	151
Análisis de resultados del flujo hepático y su relación con la disfunción primaria del injerto.....	153
Análisis de factores relacionados con la disfunción primaria del injerto	169
Análisis del Donor Risk Index (DRI) y su relación con la disfunción primaria del injerto y hemodinámica hepática	173

Análisis de los resultados de supervivencia global, a 30 días y a 6 meses en relación a parámetros hemodinámicos	176
8. CONCLUSIONES.....	185
9. BIBLIOGRAFÍA.....	189
RESUMEN EN CASTELLANO Y EN INGLÉS	208
RESUMEN EN CASTELLANO	209
SUMMARY	213
ANEXOS	218

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se considera el tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal, del fracaso hepático fulminante, algunas metabolopatías y casos seleccionados de hepatocarcinomas. En la actualidad la indicación más frecuente para el trasplante hepático con injerto completo de donante cadavérico en el adulto es la enfermedad hepática terminal, a diferencia del trasplante pediátrico con injerto completo en el que las indicaciones suelen ser las metabolopatías o atresias biliares completas. Se ha convertido en un tratamiento efectivo para pacientes afectados de enfermedad hepática terminal con supervivencias al año superiores al 80 % en la mayoría de centros especializados, debido en gran parte, a los avances en la técnica quirúrgica, a los avances en los tratamientos con fármacos inmunosupresores y en el manejo del paciente (selección de candidatos, evaluación preoperatoria, manejo postoperatorio y seguimiento a largo plazo).⁽¹⁾

El aumento de las indicaciones de trasplante hepático ha ocasionado un incremento progresivo de los pacientes en lista de espera, lo que conlleva un mayor índice de mortalidad en lista de trasplante. Actualmente, el donante hepático ideal, aquel menor de 40 años de edad, cuya causa de muerte fue debida a un trauma, donación por muerte cerebral, estabilidad hemodinámica, ausencia de esteatosis macrovesicular, infección o enfermedad crónica hepática, es menos frecuente que en los inicios debido a los cambios demográficos ocurridos en la población general ⁽²⁾. En un intento por aumentar el número de injertos hepáticos cadavéricos se buscan nuevas fuentes de obtención de órganos para expandir el reservorio de donantes actual. De esta necesidad nace el concepto de donante **“marginal”** o **“donante con criterios expandidos”**. Esta definición incluye a aquellos injertos que provienen de donantes de edad avanzada,

injertos con esteatosis hepática, tiempos de isquemia prolongados, inestabilidad hemodinámica, obesidad del donante o de donantes en asistolia ⁽³⁾. La utilización de donantes con criterios expandidos aumenta la probabilidad de acceso de los pacientes al trasplante hepático, reduciéndose (de manera teórica) el tiempo de permanencia en lista de espera para trasplante ⁽⁴⁾. No obstante, la utilización de este tipo de injertos no está exenta de problemas importantes, y puede llevar a resultados adversos a corto y largo plazo. Cabe destacar que, se trata de injertos que presentan un mayor riesgo de disfunción primaria (DPI), disfunción tardía y de complicaciones biliares intrahepáticas.

1.1 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

No existe consenso actual en la definición de DPI y del fallo primario del injerto (FPI).

La mayoría de los injertos que desarrollan DPI tienen una situación reversible debido a la capacidad de regeneración del parénquima hepático. Dependiendo del daño ocasionado por los diferentes tiempos en el proceso del trasplante, especialmente por el proceso de preservación y el daño por isquemia-reperfusión, la lesión que se puede producir en el injerto puede llevar a la pérdida del mismo y a comprometer la vida del receptor si no se realiza un retrasplante precoz urgente, siempre y, cuando se hayan descartado complicaciones vasculares agudas predisponentes.

Desde el punto de vista clínico, la DPI se caracteriza por citólisis hepática, con rápido aumento de niveles de transaminasas en sangre, ausencia de producción biliar, coagulopatía (relacionada con la alteración de la función sintética hepática), aumento de los niveles de lactato, inestabilidad hemodinámica, hipoglucemia, fallo respiratorio y grave deterioro neurológico⁽⁵⁾. Los receptores que desarrollan DPI tienen una mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria, una mayor morbilidad asociada y, sobre todo, una mayor mortalidad y probabilidad de pérdida del injerto.

Son muchos los factores que condicionan la función inicial del injerto hepático, factores del donante, factores del tiempo quirúrgico y factores del receptor pueden afectar la función inicial del injerto. El disponer de parámetros clínicos objetivos que nos permitan una detección precoz de este tipo de complicación y que contribuya a la toma ágil de decisiones que permitan aplicar medidas destinadas a disminuir la morbi-mortalidad asociada a una DPI grave, como puede ser un retrasplante precoz.

Actualmente no existe una definición universal de DPI. Diferentes estudios utilizan puntos de corte arbitrarios y sistemas de estadificación. (Tabla 1). Multitud de estudios evalúan la DPI basados en intervalos de tiempo durante los primeros días postoperatorios o semanas y utilizan parámetros hepáticos basados en test de laboratorio como la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) y el tiempo de protrombina (TP) ^(1, 5-8) .

Pokorny y colaboradores ⁽⁹⁾ utilizan para definir DPI los niveles de AST más el factor de soporte de la coagulación (clotting factor support) y la producción biliar.

Ploeg y colaboradores ⁽⁶⁾ definieron la DPI como un nivel de AST mayor de 2.000 UI/L, un tiempo de protrombina mayor de 16 segundos y un nivel sérico de amonio mayor a 50 microm/L entre el día 2º y 7º postoperatorio. La clasificación de Ploeg es universalmente aceptada ya que incluye el nivel de AST que traduce daño hepatocitario y el tiempo de protrombina que traduce la reducción de la capacidad de función hepática.

Nanashima y colaboradores ⁽¹⁰⁾ la definen como unos niveles de AST y/o ALT superiores a 1500 UI/L en 2 medidas consecutivas dentro de las 72 primeras horas tras el trasplante hepático. En cambio, Dhillon y colaboradores ⁽¹¹⁾ sugieren que un nivel de transaminasas mayor a 986 UI/L dentro de los dos primeros días postoperatorios es suficiente para su desarrollo. Broering ⁽¹²⁾ define la PFI como ALT o AST mayor de 2.000 UI/L o necesidad de administración de plasma fresco durante más de 5 días en el postoperatorio. Nemes y colaboradores ⁽¹³⁾, seleccionan el cociente de la medición de bilirrubina en sangre en micromol/L y el porcentaje de protrombina en el día 5º postoperatorio para definir la DPI. González y colaboradores ⁽¹⁴⁾, utilizan los valores del pico sérico de ALT , la producción biliar y el menor tiempo de protrombina para

estadificar la pobre función inicial del injerto. Olthoff y colaboradores⁽⁸⁾ proponen una definición simplificada de pobre función inicial del injerto, estableciendo PFI cuando una o más de las siguientes variables esta presente:

1. Bilirrubina mayor o igual a 10 mg/ dL en el día 7 del postoperatorio;
2. Ratio internacional normalizado (INR) mayor o igual a 1,6 en el día 7 postoperatorio
3. ALT o AST mayor de 2.000 UI/L dentro de los 7 primeros días en el postoperatorio. La definición fue validada por la asociación con la supervivencia del paciente y del injerto.

Heise y colaboradores⁽¹⁵⁾, desarrollan un sistema de estadificación basado en la significación estadística para la supervivencia a largo plazo calculada usando ALT,AST, producción biliar, y el tiempo de protrombina en los días 1,3,7 y 14 tras el trasplante.

Lock y colaboradores⁽¹⁶⁾ utilizan el test de capacidad máxima de función hepática (LiMAx test) dentro de las primeras 24 horas tras el trasplante hepático para clasificar la función hepática. Este test refleja el desarrollo del injerto en tiempo real y evalúa la función inicial del injerto de forma precoz. Dado que la función inicial del injerto influye en la farmacocinética del tacrolimus, el LiMAx test proporciona una guía para el ajuste de este fármaco (Tabla 1).

Pareja y colaboradores⁽¹⁷⁾, desarrollan un modelo para la evaluación cuantitativa de la función inicial del injerto que denominan MEAF (Model for Early Allograft Function Scoring) . El modelo esta basado en la obtención de parámetros clínicos, analíticos de ALT, bilirrubina e INR y evalúa la función hepática de 0 a 10 . El modelo MEAF

muestra una asociación significativa con la supervivencia del injerto y del paciente a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento.

Referencias		Definiciones de Disfunción Primaria de injerto
Pokorny y col. ⁽⁹⁾	y	AST > 2.500 IU/L, factor de soporte de la coagulación > 2 días, y producción biliar < 20 ml/día
Ploeg col. ⁽⁶⁾	y	AST>2.000 IU/L, PT>16 segundos, y NH3 > 50 micromol/L entre los días 2-7 postoperatorio
Nanashima y col. ⁽¹⁰⁾		ALT o AST > 1.500 UI/L en dos análisis consecutivos en las primeras 72 horas
Dhillon col. ⁽¹¹⁾	y	Definición basada en enzimas hepáticas (ALT + AST) / 2 en el 2º día postoperatorio: Buena función < 285 UI/L Función media 285 - 986 UI/L Disfunción Primaria > 986 IU/L
Broering col. ⁽¹²⁾	y	ALT o AST o GGT > 2.000 UI/L; o necesidad de concentrados de plasma en más de 5 días postoperatorios
Heise col. ⁽¹⁵⁾	y	Clasifica la disfunción primaria basándose en el cálculo de ALT, AST, producción biliar y actividad de protrombina en los días 1,3,7,14 postoperatorios: Berlín A (buena función): puntuación 4-5 Berlín B (moderada) : 6 Berlín C (DPI) : 7- 8
Cieslak col. ⁽¹⁸⁾	y	ALT o AST > 2.500 UI/ L o índice de protrombina < 50 % durante los primeros 7 días.
Nemes col. ⁽¹³⁾	y	Cociente de bilirrubina sérica (micromol/L) y protrombina (porcentaje) en el día 5 postoperatorio mayor de 1
González col. ⁽¹⁴⁾	y	Grado de función hepática basado en ALT, producción biliar y actividad de protrombina medida en las primeras 72 horas después del trasplante hepático. IPF: puntuación 7-9 Disfunción moderada: 5-6 Buena función: 3-4.
Olthoff col. ⁽⁸⁾	y	Cuando una o más de las siguientes variables están presentes: 1. Bilirrubina > 10 mg/ dl en el 7º día postoperatorio. 2. INR > 1,6 en el 7º día postoperatorio. 3. ALT o AST > 2.000 UI/L dentro de los primeros 7 días postoperatorios.

Tabla 1. Definición de Disfunción Primaria del Injerto

1.2 FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

No existe uniformidad para la definición de FPI (Tabla 2) , pero se acepta un estado clínico en el que sin retransplante inmediato conlleva una pérdida del injerto o muerte del paciente en la primera semana tras el implante⁽¹⁹⁾. Se observa un progresivo incremento de los niveles de transaminasas séricos dentro de las primeras 24 a 48 horas en los receptores de trasplantes que desarrollan no función primaria, disminuye la producción de orina, la bilirrubina en plasma aumenta y la función de síntesis hepática del injerto disminuye. Además, se observa desarrollo de encefalopatía hepática, coagulopatía incorregible, e hipoglucemia que resulta en el desarrollo de hiperpotasemia, acidosis metabólica y fallo renal oligúrico. El retrasplante inmediato es el único tratamiento.

Referencias	Definiciones de Fallo Primario del injerto
Ploeg col.⁽⁶⁾	y Función hepática límite que requiere retrasplante o dirige a muerte dentro de los primeros 7 días postoperatorios
Nanashima y col.⁽¹⁰⁾	Disfunción primaria del injerto que requiere retrasplante o dirige a muerte precoz
Dhillon col.⁽¹¹⁾	y $(ALT + AST) / 2 > 986$ en el día 2º postoperatorio que dirige a muerte o retrasplante en los primeros 7 días postoperatorios
Broering col.⁽¹²⁾	y Retrasplante dentro de los primeros 10 días postoperatorios o muerte por ausencia de funcionamiento del injerto
Mathe col.⁽²⁰⁾	y ALT o AST > 1500 UI/L en dos medidas consecutivas dentro de las primeras 72 horas , que culminan en muerte del receptor o retrasplante
Takaya col.⁽²¹⁾	y Injerto con función hepática límite dentro de las dos primeras semanas asociando coagulopatía, disfunción renal, disminución o ausencia de producción biliar, acidosis láctica e inestabilidad hemodinámica, en ausencia de complicaciones como trombosis hepática arterial.
Escorsell col.⁽²²⁾	y Fallo tras revascularización, sin otras posibilidad que dirige a retrasplante o muerte
Monbaliu col.⁽²³⁾	y Encefalopatía, acidosis metabólica irreversible, hipoglucemia severa, coagulopatía severa, disminución o ausencia de producción biliar, y altos niveles de AST en sangre.
Kremers col.⁽²⁴⁾	y ALT > 2500 UI/L, glucosa < 60 mg / dL, INR $> 2,5$ o producción biliar < 50 ml/día

Tabla 2. Definiciones de Fallo Primario del Injerto.

1.3 INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

La incidencia de DPI varía entre estudios debido a la variabilidad en los criterios para su definición entre un 2% y un 23% (Tabla 3). En relación al desarrollo de DPI la incidencia se encontraría entre un 5,20% y 36,30% y la de FPI entre un 0,90% y un 7,20%.

Referencias	Incidencia de DPI	Incidencia de FPI
Pokorny y col. ⁽⁹⁾	8,70%	6,60%
Uemura y col. ⁽¹⁹⁾	No mencionado	2,20%
Ploeg y col. ⁽⁶⁾	16,40%	6,20%
Nanashima y col. ⁽¹⁰⁾	18,30%	4,30%
Nemes y col. ⁽¹³⁾	19,20%	No mencionado
González y col. ⁽¹⁴⁾	26,80%	4,20%
Stockmann y col. ⁽¹⁶⁾	23,20%	3,00%
Mathe y col. ⁽²⁰⁾	21,90%	6,30%
Takaya y col. ⁽²¹⁾	No mencionado	1,10%
Rull y col. ⁽²⁵⁾	29,40%	No mencionado
Urena y col. ⁽²⁶⁾	29,20%	2,70%
Lawal y col. ⁽²⁷⁾	No mencionado	4,80%
Chui y col. ⁽²⁸⁾	29,50%	0,90%
Chen y col. ⁽²⁹⁾	36,30%	1,30%
Bispo y col. ⁽³⁰⁾	5,20%	No mencionado
Sirvatanauksorn y col. ⁽³¹⁾	24,70%	7,20%
Itjsma y col. ⁽³²⁾	10,80%	3,10%

Tabla 3. Incidencia de disfunción primaria del injerto y de No Función Primaria

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

Para asegurar una adecuada función del injerto hepático, se necesita una masa hepatocelular crítica que mantenga la función sintética y un adecuado aporte sanguíneo por el árbol vascular. La disfunción de un injerto hepático puede tener origen en un fracaso hepatocelular o en un deficiente aporte vascular. La disfunción que tiene lugar por deficiencia hepatocitaria se denomina disfunción primaria y la que tiene lugar tras complicaciones vasculares, entre otros factores, disfunción secundaria. La disfunción primaria del injerto, resultado del daño hepatocitario y de las células del endotelio sinusoidal se debe a un mecanismo de isquemia / reperfusión (I / R), siendo el fracaso primario del injerto la forma más extrema de daño por I / R. Su mecanismo íntimo corresponde al daño celular producido por la restauración del metabolismo aeróbico y la generación de radicales libres de oxígeno en el momento de la re oxigenación del injerto tras la reperfusión.⁽³³⁾

Histológicamente, los cambios observados en biopsias obtenidas en el campo quirúrgico y a las pocas horas del trasplante de injertos con desarrollo de FPI demuestran cambios morfológicos ocasionados por el daño por isquemia/ reperfusión. Estos cambios, incluyen edema centrolobulillar del hepatocito, colestasis hepatocanalicular, congestión periportal y perivenular, hemorragia, necrosis e inflamación con presencia de neutrófilos. Las biopsias obtenidas a los 2 ó 3 días después del trasplante demuestran proliferación ductal en la región periportal, edema hepatocelular y colestasis hepatocanalicular y colangiolar. De forma similar ,estos cambios en la biopsia hepática se han observado en otras patologías , como la sepsis grave⁽³⁴⁾. Takaya y colaboradores⁽²¹⁾ definen cambios histológicos específicos asociados con FPI, como son

pequeños infartos y/o zonas de necrosis coagulativa del hepatocito (centrolobulillar o periportal) o colestasis severa sin evidencia de rechazo.

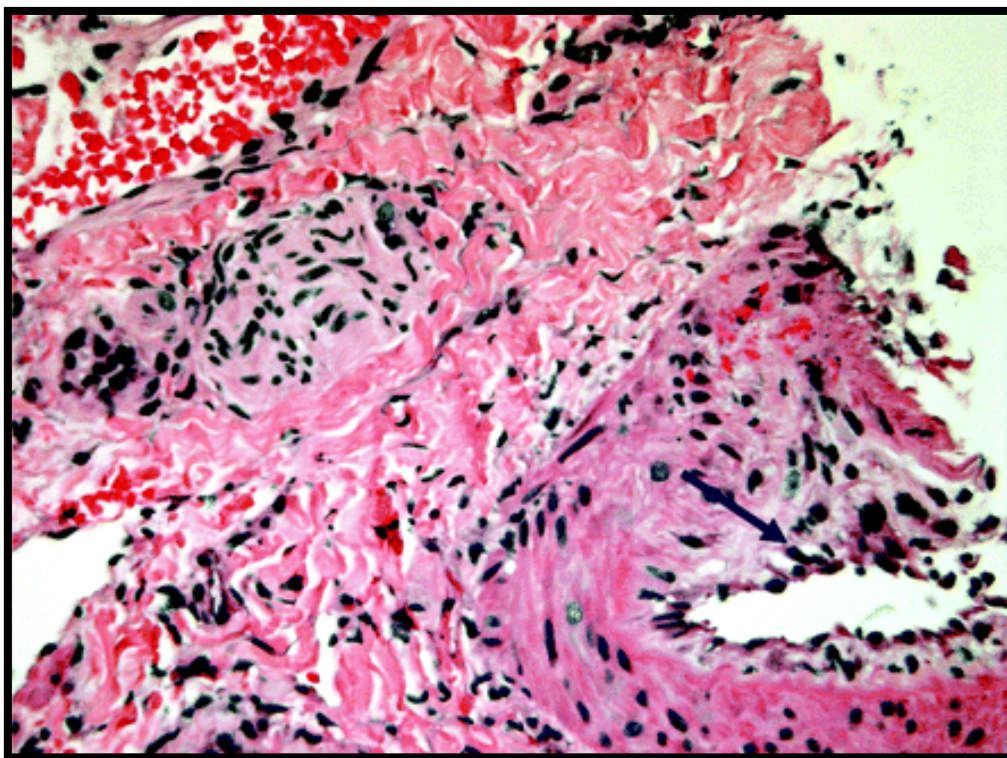


Figura 1. Imagen microscópica de una biopsia hepática de Disfunción Primaria del Injerto. Señalada imagen de congestión periportal acompañada de edema centrolobulillar del hepatocito. Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Gregorio Marañón.

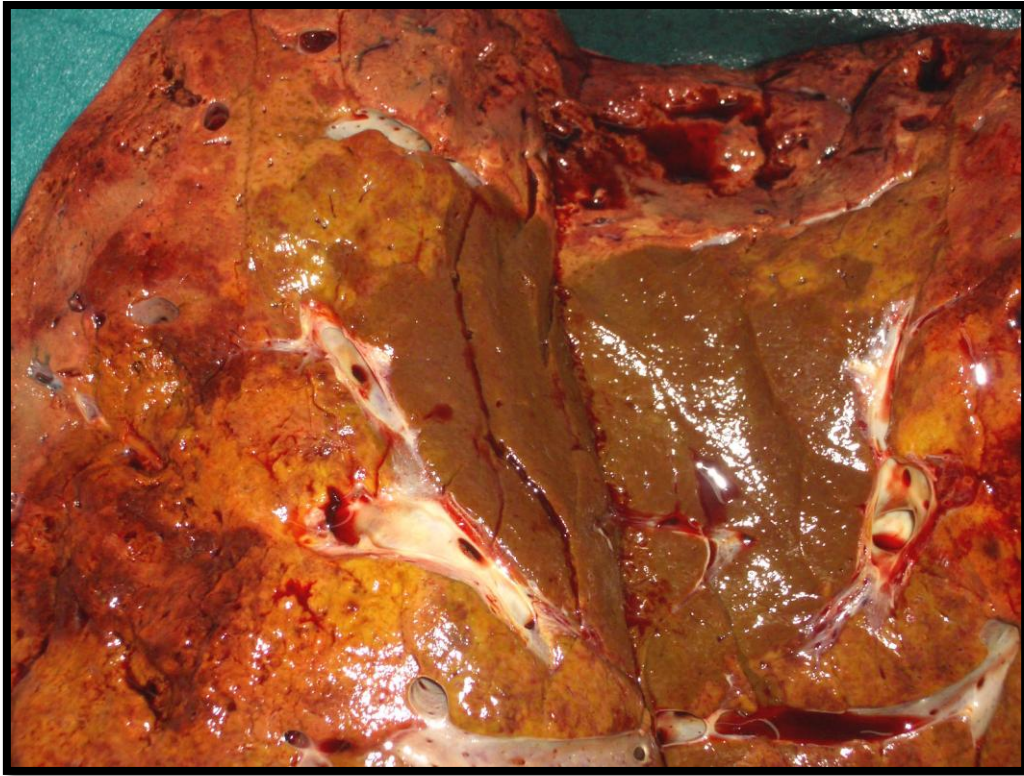


Figura 2. Imagen macroscópica de un injerto con Disfunción Primaria del Injerto.

En resumen, no existe un diagnóstico patológico establecido para la PFI ni para el FPI.

Las características histológicas encontradas en pacientes con DPI son similares a las que sufren los órganos con daño por isquemia/ reperusión, entendiéndose así, un probable mecanismo fisiopatológico similar.

1.5 FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

La interacción de factores del donante, del receptor, las características del injerto y eventos intraoperatorios pueden contribuir al desarrollo de DPI. Los factores del donante incluyen la edad, el tiempo de estancia en UCI, eventos hemodinámicos graves y la necesidad de fármacos vasoactivos. Entre los factores del receptor se incluyen la edad, el valor basal de bilirrubina, el INR, la creatinina, el grado de urgencia del trasplante, la presencia de acidosis y la estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos. Como factores del injerto, la esteatosis hepática y el daño de preservación, este último dependiente del tiempo de isquemia fría y del tiempo de isquemia caliente. Entre los factores intraoperatorios implicados, la necesidad de drogas vasoactivas, transfusión de hemoderivados y duración de la cirugía contribuyen al desarrollo de DPI.^(20, 35)

1.5.1 Factores relacionados con el donante

1.5.1.1 Edad

No está demostrado que la edad sea un factor de riesgo^(20, 31). Es conocido que donantes con edad avanzada pueden presentar esteatosis hepática, diabetes, arterioesclerosis y estos factores, es sabido que incrementan el riesgo de DPI. La edad avanzada disminuye la capacidad regenerativa del injerto⁽²⁰⁾ y estos son más susceptibles al daño hepatocitario. El factor más controvertido es la asignación del punto corte para definir a un donante como donante de edad avanzada. Múltiples estudios muestran que la edad mayor de 49 años es un factor de riesgo para el desarrollo de DPI^(6, 36). Otros autores como Corradini y colaboradores establecen la edad en 65 años⁽³⁷⁾.

Los injertos hepáticos procedentes de donantes de edad avanzada, para receptores seleccionados, presentan una supervivencia del injerto y del paciente similar a la de aquellos pacientes trasplantados con injertos que provienen de donantes jóvenes ⁽²⁰⁾.

1.5.1.2 Esteatosis hepática

La incidencia de FPI tras el trasplante hepático es del 1,8% en injertos normales y del 5,1% en aquellos que muestran un porcentaje mayor del 30% de esteatosis. Además una esteatosis macrovesicular mayor del 30% en un injerto hepático se considera inaceptable para trasplante⁽³⁸⁾.

1.5.1.3 Donantes con criterios expandidos.

Debido a la escasez de órganos disponibles, una serie de métodos han sido utilizados para ampliar el reservorio de injertos, tales como, la donación en vivo, el trasplante de injertos parciales, el trasplante dominó y la utilización de “donantes marginales” o donantes con criterios expandidos. Estos injertos con criterios expandidos no están bien definidos, pero se refieren a factores del donantes que predisponen al receptor a una pobre función inicial del injerto o incrementan la probabilidad de problemas a largo plazo. Estos factores incluyen, la edad mayor de 60 años, obesidad con IMC > 30 kg/m², esteatosis macrovesicular > 30-50%, estancia en UCI mayor de 4 días, episodios de hipotensión mayores de una hora con una presión sistólica menor de 60 mmHg, necesidad de fármacos vasoactivos, parada cardíaca, tiempo de isquemia fría mayor de 10 horas, tiempo de isquemia caliente mayor de 40-45 minutos, nivel de sodio en sangre mayor de 150-155 mmol/L, sepsis, creatinina del donante mayor de 1,2 mg/dL, hepatitis, alcoholismo, nivel de bilirrubina > 2mg/dL, ALT >170 IU/L y AST >150 IU/L. Muchos de los factores de riesgo evaluados no son clínicamente significativos por

sí mismos , pero cuando estos factores coexisten en el mismo donante , la influencia parece ser significativa aumentando la incidencia de DPI. ⁽²⁸⁾

1.5.1.4 Donantes tras muerte en parada cardiaca y donantes tras muerte cerebral

Antes de establecerse los criterios de muerte cerebral en 1968, los donantes en parada cardiaca (DCD) eran el único recurso para la obtención de injertos⁽³⁹⁾. Donantes con un tiempo de parada cardiaca mayor de 3 minutos tenían un riesgo independiente para padecer DPI⁽²⁹⁾.

Aunque reconocidos como donantes ideales y fuera de la definición de donantes con criterios expandidos , la donación en muerte cerebral puede producir efectos deletéreos en los injertos obtenidos debido a la fisiopatología que se produce en este tipo de donantes. La muerte cerebral es una situación fisiológica catastrófica, que se acompaña de una estatus corporal no fisiológico que se mantiene con soportes adicionales. Este estado se encuentra asociado con alteraciones fisiológicas, inmunológicas y hormonales que pueden dirigir al daño por preservación e incrementar la incidencia de disfunción primaria del injerto⁽⁴⁰⁾. Esta activación anómala de la hemostasia y disregulación en la fibrinolisis en injertos provenientes de donantes en muerte cerebral ha sido estudiada ampliamente⁽⁴¹⁾. Este estado protorombótico puede dirigir a la formación de microtrombos en el injerto, lo que puede conllevar una disminución de la función del órgano, incrementando el riesgo de disfunción. La muerte cerebral causa otros efectos adversos para el injerto, causado por la tormenta autonómica y la rápida desintegración de las conexiones hipotálamo-hipofisarias, incluyendo cambios en el sistema endocrino, daño difuso celular mitocondrial y acidosis láctica⁽³⁰⁾.

1.5.1.5 Otros factores relacionados con el donante

La hiperoxia del donante se ha asociado con buenos resultados en relación a la función del injerto de forma precoz y a largo plazo y con supervivencia a largo plazo del paciente, en cambio una disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO₂) se ha observado con frecuencia en los paciente con disfunción primaria del injerto⁽⁴²⁾. El estado de hiperoxia en donantes podría producir un incremento en el contenido de ATP del hepatocito, aumentar la síntesis de proteínas, y reducir los procesos proteolíticos y de síntesis de radicales de oxígeno libre, lo que conllevaría un preconditionamiento isquémico contra el daño por isquemia fría. Los donantes con incremento de los niveles séricos de creatinina mayor de 1,5 mg/dl, hipertensión, y accidente cerebrovascular como causa de muerte cerebral aparecen como factores de riesgo de disfunción primaria del injerto⁽³⁶⁾

1.5.1.6 Donor Risk Index (Índice de Riesgo del Donante)

El Índice de Riesgo del Donante (DRI) proporciona una evaluación cuantitativa del efecto de combinar características del donante y evaluar sus resultados. Feng y colaboradores⁽⁴³⁾, identifican siete características del donante y del injerto: edad, donación después de muerte cardiaca, bipartición de injertos, raza, talla, muerte por accidente cerebrovascular u otras etiologías de muerte cerebral y localización de la asignación, las cuales son significativas e independientes y estan asociadas a incremento del fallo del injerto. En el momento actual estas variables, se utilizan para facilitar la decisión de continuar con el proceso de trasplante; estas características estan basadas en el análisis cuantitativo del riesgo relativo al tiempo de la oferta del donante. Sin embargo, un índice de riesgo elevado no significa que el hígado no es trasplantable, ademas , un índice de riesgo elevado puede ser utilizado en estrategia de asignación de

injertos para la búsqueda de la mejor combinación donante-receptor, para obtener el mayor beneficio en cuanto a supervivencia⁽⁴⁴⁾.

1.5.2 Factores relacionados con la preservación del injerto

1.5.2.1 Tiempo de isquemia caliente.

Las células del endotelio sinusoidal son las que presentan mayor susceptibilidad a la isquemia fría, mientras que los hepatocitos se lesionan más frecuentemente por la isquemia caliente⁽⁴⁵⁾. El daño hepatocitario es causado principalmente por la isquemia caliente, lo cual es exagerado por la preservación en frío y la reperfusión⁽⁴⁶⁾. Un tiempo de isquemia caliente de 30 min mas 4-5 horas de preservación causa disfunción primaria del injerto en hígados porcinos⁽⁴⁷⁾; cuanto más largo es el tiempo de isquemia caliente mayor es la acumulación de ALT, AST y lactato deshidrogenasa (LDH) en la solución de perfusión⁽⁴⁸⁾. En cambio, un tiempo de isquemia caliente reducido aumenta la tolerancia del injerto a la preservación en frío. Hígados porcinos sometidos a un tiempo de isquemia caliente de 20 minutos pueden soportar 12 horas de preservación en frío con la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), y el tiempo límite para esta solución de preservación es de 16 horas⁽⁴⁹⁾. Cuando el tiempo de isquemia caliente se reduce a 10 minutos, el tiempo de preservación en frío puede prolongarse más de 16 horas sin presencia de necrosis biliar temprana⁽⁵⁰⁾. Injertos humanos sin tiempo de isquemia caliente pueden ser preservados más de 30 horas con la solución de la UW, mientras que un hígado canino puede ser preservado por más de 48 horas con este tipo de solución⁽⁵¹⁾. Vacuolización hepatocitaria, congestión sinusoidal, y daño hepatocitario focal aparecen cuando aumenta el tiempo de isquemia caliente⁽²³⁾. De estas tres características, la extensión de la vacuolización se correlaciona de manera estrecha con

la disfuncion primaria del injerto. Un TIC prolongado se define como mayor de 40 minutos o mayor de 45 minutos en diferentes artículos^(31, 52). En cambio, Nanashima y colaboradores⁽¹⁰⁾ sugieren que para reducir la incidencia de disfunción primaria del injerto el tiempo de isquemia caliente tiene que ser menor de 60 min. Durante la fase anhepática, el daño por isquemia caliente ocurre por el aumento de temperatura del injerto. Cuando este tiempo persite mas de 100 minutos , la DPI puede ocurrir⁽³²⁾. Además , los niveles de ALT y AST aumentan con el re-calentamiento isquémico. El receptor sufre simultáneamente cambios hemodinámicos y eliminación de productos del metabolismo hepático, tales como citoquinas, metabolitos y otras toxinas acumuladas en el sistema esplácnico.

1.5.2.2 Tiempo de isquemia fría.

TII o la preservación en frío es otro factor que interfiere en la incidencia de disfunción primaria del injerto. El punto de corte para el TII no es uniforme, Johnson y colaboradores⁽³⁶⁾ describen que un tiempo de isquemia fría mayor de 10 horas se asocia con peores resultados tras el trasplante hepático, mientras que otros estudios describen que el TII puede ser mayor de 18 horas⁽⁵³⁾. La disminución de la temperatura puede inducir daño celular debido a la liberación de proteasas, dirigiendo a alteraciones de la homeostasis del calcio, modificando el citoesqueleto celular y conllevando destrucción tisular local⁽⁵⁴⁾. La presevación en frío tambien induce cambios en los hepatocitos, tales como edema celular, acidosis intracelular, pérdida de la función mitocondrial y disminución de los niveles de ATP. Estos cambios pueden dirigir a DPI tras el trasplante hepático.

Otros factores, como el uso de bypass venovenoso, la presencia de coagulopatía durante la cirugía, altos requerimientos de plaquetas intraoperatorios, deplección de niveles de

ATP en muestras de tejido estan asociadas a DPI. El tiempo de cirugía prolongado y la pérdida sanguínea tambien se asocian⁽³¹⁾. En trasplante hepático, la severidad del daño endotelial esta relacionado con la cantidad de consumo plaquetario, ésto explica que la transfusión de plaquetas puede ser un predictor de disfunción primaria del injerto⁽¹⁴⁾.

1.5.3 Factores relacionados con el receptor

Algunos factores del receptor pueden considerarse como factores de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria del injerto. Cameron y colaboradores⁽⁵²⁾ refieren que los receptores jóvenes y receptores en estado no urgente minimizan los riesgo de disfunción primaria del injerto. Otro estudios relatan lo contrario, que los receptores juvenes tienen mayor incidencia de disfunción primaria del injerto⁽⁶⁾ dado la mayor tasa de trasplantes hepáticos con injertos reducidos, lo que influencia el aumento de incidencia de DPI. El aumento se explicaría por una reducción de la masa hepática, con un elevación de enzimas hepáticas y un enlentecimiento de la recuperación de la función sintética.⁽⁵³⁾

Los factores relacionados con el receptor (especialmente la severidad de la enfermedad del receptor) tienen una gran importancia en el desarrollo de disfunción primaria del injerto. Este hecho se refleja en las transfusiones de concentrados de hematíes preoperatorias⁽³²⁾, los niveles elevados de bilirrubina y creatinina y la reducción del tiempo de protrombina⁽³⁶⁾.

El índice MELD es utilizado como predictor de mortalidad en pacientes en lista de espera de trasplante. Este índice prioriza la asignación de injertos y puede resultar en pobres supervivencias para los pacientes. Un aumento de la incidencia de DPI se ha visto en hígados asignados usando el índice MELD⁽⁵⁵⁾. No se ha encontrado relación

entre el índice MELD y la incidencia de DPI con la única excepción de un estudio que describe que el índice MELD es factor de riesgo cuando es mayor de 20.⁽⁵⁶⁾

Otros factores del receptor relacionados serían, el estado inicial de soporte vital, ventilación mecánica, el uso de inotropos, la insuficiencia renal previa al trasplante, la necesidad de hemodiálisis, IMC mayor de 25 kg/m² y el retrasplante, pueden dirigir a DPI.^(6, 31, 36)

1.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Numerosos modelos predictivos que permiten la cuantificación del riesgo de padecer fallo hepático se han publicado en los últimos años. Son de utilidad en asistir en el proceso de selección de donantes en la era MELD. Feng y colaboradores desarrollan un índice de riesgo cuantitativo Donor Risk Index (DRI) basado en 7 características⁽⁴³⁾. Ioannou⁽⁵⁷⁾ desarrolla un modelo basado en características del donante y del receptor. Se utilizaron cuatro características del donante: la edad, el tiempo de isquemia, el sexo y la raza. Rana y colaboradores⁽⁵⁸⁾ desarrollan un modelo predictivo de resultados en relación a supervivencia basado en características del receptor, del donante y del intraoperatorio. Las características del donante y del intraoperatorio consideradas en el modelo fueron la edad, la causa de la muerte, el valor de creatinina, la distancia del proceso de donación y el tiempo de isquemia. Halldorson y colaboradores⁽⁵⁹⁾ utilizan el producto de la edad del donante y el MELD del receptor siendo un modelo simple para su uso y predicción de resultados tras el trasplante. Todos estos modelos, en el momento actual no son el paradigma en relación a la decisión de establecer un injerto como válido, ya que el coste-beneficio de tal acción quedaría por ser evaluada en posteriores estudios. No obstante, son de utilidad a la hora de tomar decisiones (inconsciente o conscientemente) en relación a la aceptación de un órgano para un receptor determinado.

Recientemente, estudios en relación a la identificación de biomarcadores que tenga relación con citoquinas presentes en la disfunción primaria del injerto podrán mejorar nuestra capacidad de entender, prevenir y tratar la disfunción primaria del injerto⁽⁶⁰⁾.

1.6.1 Manipulación farmacológica

Numerosas estrategias han sido estudiadas para reducir el daño por isquemia / reperusión tras resección hepática⁽⁶¹⁾. El tratamiento farmacológico del injerto con glucosa, antioxidantes, mediadores vasoactivos de la microcirculación, antiinflamatorios y antiapoptóticos podrían ser de utilidad en la prevención de la disfunción primaria del injerto. En un estudio randomizado, la administración preoperatoria de 500 mg de metilprednisolona fue efectiva en reducir los valores de transaminasas, bilirrubina y citoquinas proinflamatorias⁽⁶²⁾.

La N-acetilcisteína es un precursor del aminoácido glutatión que actúa reponiendo los depósitos endógenos intrahepáticos de este antioxidante endógeno. Por muchos años, la principal indicación de este medicamento fue el efecto protector contra el daño hepatocelular producido por la sobredosis de paracetamol. También se ha visto un efecto que mejora la hemodinámica hepática y el transporte de oxígeno a la sinusoide en la hepatitis aguda fulminante. En modelos experimentales ha mostrado un efecto protector contra el daño por isquemia-reperusión.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

En la actualidad, la Prostaglandina E₁ y la prostaciclina han mostrado un efecto beneficioso en el tratamiento del FPI: Se teoriza que el mecanismo de mejora de la función hepática se debe a mecanismos que incluyen la vasodilatación, estabilización de la membrana lisosomal, inhibición de la agregación plaquetaria e incremento del flujo sanguíneo esplácnico.⁽⁶⁶⁾

La plasmaféresis, terapia concebida para la depuración de las toxinas circulantes o los anticuerpos preformados, ha sido utilizada en un esfuerzo por mejorar la función del injerto en FPI. Skerret y colaboradores⁽⁶⁷⁾ mostraron la efectividad de la plasmaféresis en un grupo de 18 pacientes diagnosticados de DPI tras trasplante hepático ortotópico,

pero no se observaron mejoras en cuanto a supervivencia. Estos autores observaron un a disminución en el factor de necrosis tumoral (TNF) y los niveles de inteleuquina 6 (IL6), lo que es de gran importancia debido a la íntima relación de estos compuestos en la etiología de la disfunción del injerto.

En los últimos años numerosos estudios describen la variedad de dispositivos de asistencia o reemplazo de la función hepática para tratar pacientes con FPI tras el trasplante hepático. Tales dispositivos como el Molecular Asorbent Recirculation System (MARS) han mostrado su utilidad en un número pequeño de casos, pero podrían ser de utilidad en disminuir la disfunción neurológica y mejorar el flujo sanguíneo cerebral en paciente con fallo hepático fulminante o FPI. Estos estudios no proporcionan una evidencia suficiente para el uso rutinario de estos dispositivos en FPI para recuperar la función hepáticas tras trasplante hepático, en cambio, en pacientes con FPI y gran edema cerebral o encefalopatía severa, estos dispositivos pueden ser una herramienta terapéutica de utilidad.⁽⁶⁸⁾

Aunque la evidencia publicada actualmente parece prometedora, no es todavía suficiente, para recomendar este tipo de estrategias en la práctica clínica del trasplante hepático. En el momento actual, la única variable modificable para prevenir la presencia de disfunción primaria del injerto parece la reducción del tiempo de isquemia fría.

1.6.2 Retrasplante

Las causas más frecuentes de pérdida precoz del injerto (dentro de los primeros 7 a 30 días tras el trasplante) y que requieren retrasplante son la Trombosis de la Arteria Hepática (TAH) y el Fallo Primario del Injerto (FPI). El retrasplante precoz es la única terapia efectiva para la DPI cuando con lleva un fallo hepático irreversible como es el Fallo Primario del Injerto. En un reciente análisis de la base de datos de la UNOS muestra que el FPI fue causa de retrasplante en el 43 % de los adultos que se sometieron a retrasplante entre el día 0 y 7 posttrasplante, y en el 26% de los que lo hicieron entre el día 7 y el 30. El retrasplante es, por sí mismo, un factor de riesgo de DPI debido a factores como la pobre calidad de los donantes y la inestabilidad del receptor, pero si se realiza antes del fracaso multiorgánico del paciente, los resultados son aceptables. Los receptores que se someten a un primer retrasplante por FPI tienen similar supervivencia a aquellos retrasplantes por otras indicaciones. A pesar de ello, estancias prolongadas en UCI y hemodiálisis han sido observadas en pacientes sometidos a retrasplante precoz, y la supervivencia tanto del injerto como del paciente a largo plazo son similares a las observadas tras retrasplante. Sin embargo, un segundo o tercer retrasplante es asociado con peores resultados con una mortalidad intrahospitalaria del 57%. Hasta que se conozcan nuevas terapias para manejo y reversibilidad del FPI, el retrasplante consigue una aceptable supervivencia a largo plazo y continuará siendo el tratamiento de elección.⁽¹⁹⁾

1.7 FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS

Los flujo arteriales y venosos intraoperatorios medidos tras el implante podrían ser de utilidad para prevenir el desarrollo de disfunción precoz del injerto como medida del aporte de oxígeno y nutrientes. Se intuye, un campo de actuación y de investigación de estos factores intraoperatorios que puedan condicionar el desarrollo de disfunción precoz del injerto⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

1.7.1 Hemodinámica hepática en hígado nativo

La masa hepática constituye el 25% del total del peso corporal o 33 g/kg de peso corporal. El hígado recibe un flujo hepático total de 100-130 mL/min por 100 gramos de masa y aproximadamente un 25% del gasto cardiaco.

El flujo hepático es un factor determinante en la función precoz del injerto. La circulación hepática es un sistema de alta complejidad debido a la doble irrigación. La arteria hepática aporta el 25% del flujo hepático total (30 mL/min por 100 gramos de masa hepática) y proporciona el 30-50% de los requerimiento de oxígeno del hígado. Por otro lado, la vena porta proporciona el 75% del flujo hepático (90 mL/min por 100 gramos de masa hepática) y ofrece el 50-70% de los requerimientos de oxígeno del hígado con sangre parcialmente desoxigenada procedente del flujo esplácnico. Los dos sistemas están íntimamente relacionados existiendo lo que se denomina “respuesta buffer arterial hepática”^(72, 73). Este mecanismo explica los cambios del flujo arterial como compensación a las modificaciones del flujo portal de manera que el sistema arterial es capaz de compensar modificaciones del flujo portal de hasta un 25-60%. Sin embargo, el sistema portal es incapaz de compensar los cambios de flujo arterial⁽⁷⁴⁾. Cantré y colaboradores ya demostraron que el sistema buffer arterial estaba presente tras la realización del trasplante hepático⁽⁷⁵⁾.

El flujo sanguíneo hepático está regulado por la acción de múltiples mediadores que actúan a nivel del sinusoides hepático, en concreto, sobre las células no parenquimatosas (células endoteliales, células estrelladas hepáticas y células de Kupffer). Estas sustancias vasoactivas actúan por mecanismos autocrinos y paracrinos. Las células endoteliales juegan un papel fundamental en el control vasomotor. Se sitúan a modo de sensores entre la sangre y la pared del vaso, regulando la producción de estos mediadores que controlan el tono vascular, activación de las plaquetas y leucocitos, coagulación, crecimiento y muerte celular. El efecto final sobre el tono vascular va a depender del equilibrio entre los diferentes mediadores liberados, algunos de ellos con efectos antagónicos.

En condiciones normales, los cambios hemodinámicos hepáticos fisiológicos mantienen un balance entre las necesidades y las demandas. Esta homeostasis está marcadamente alterada en las enfermedades hepáticas, en cirugía de resección hepática y en el trasplante hepático.

1.7.2 Hemodinámica hepática en hígado cirrótico

La hipertensión portal se define como un incremento sustancial en la presión intraluminal de la vena porta y sus colaterales con una presión media mayor de 12 mmHg, que es el límite alto para el desarrollo de sangrado por varices y otras consecuencias clínicas.

La hipertensión portal relacionada con la cirrosis puede resultar en inicio de daño hepatocitario y necrosis inflamatoria, luego las células estrelladas se convierten en células contráctiles, miofibroblastos fibrogénicos, lo que produce unas grandes cantidades de matriz extracelular y citoquinas inflamatorias, y finalmente cirrosis. El incremento de la resistencia sinusoidal resulta en una disminución del flujo venoso

portal y un incremento reactivo de la presión venosa portal. En cambio, la vascularización esplácnica se somete a una progresiva vasodilatación debido al exceso de vasodilatadores tales como el óxido nítrico, que está relacionado con el incremento del estrés vascular y la absorción intestinal de lipopolisacáridos. Los vasodilatadores inducen la progresiva vasodilatación de la circulación esplácnica y un incremento relacionado del flujo venoso portal con el desarrollo de una circulación hiperdinámica con esplenomegalia reactiva y colateralización portosistémica en múltiples localizaciones. No obstante, el desarrollo de colaterales y esplenomegalia varía de manera individual.

Los pacientes cirróticos presentan diferentes circulaciones del sistema hepático y esplácnico en el momento de ser trasplantados. Estas circulaciones puede dividirse en dos tipos, las de aquellos pacientes que presentan congestión venosa y esplácnica sin formación de colaterales o la de aquellos pacientes que en ausencia de congestión presentan extensa colateralización portosistémica.

1.7.3 Hemodinámica hepática en el injerto hepático tras el trasplante.

Un adecuado flujo hepático es fundamental para la supervivencia del injerto y su función. Se asume que para injertos completos el Flujo Venoso Portal (FVP) tiene que ser como mínimo de 1000 ml/min para mantener una apropiada perfusión⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. Prastcke y colaboradores⁽⁸⁰⁾ demostraron que una disminución del FVP por debajo de 1300 ml/min está asociado con una menor supervivencia del órgano en el análisis univariante, no quedo demostrado así en el análisis multivariante. En cambio, una disminución del flujo de la arteria hepática (FAH) estaba relacionado con una mayor incidencia de disfunción primaria del injerto y peor supervivencia, con unos puntos de corte de entre 100-270 ml/min. .

En la actualidad no existe acuerdo respecto a los flujos arteriales mínimos que garanticen una adecuada regeneración y recuperación funcional del injerto hepático. Prastcke y colaboradores detectaron que un flujo arterial inferior a 100 ml/min se presentaba como valor predictor de complicaciones severas.

En los pacientes con el primer tipo de circulación, aquellos con congestión venosa y esplácnica, la posibilidad de presentar una falta de FVP es menos frecuente. En cambio, un exceso de flujo portal que provoque una disminución crítica de flujo arterial hepático por debajo de 100 ml/min podría tener efectos deletéreos en la función hepática postoperatoria del paciente. Feng y colaboradores recomiendan actuaciones intraoperatorias tales como, la ligadura de la arteria esplénica o la esplenectomía, cuando una vez testada la idoneidad del sistema buffer arterial hepático, observamos un flujo portal por encima 1300 ml/min acompañado de flujo arterial por debajo de 100 ml/min.

En los pacientes con el segundo tipo circulación en la que existen multitud de colaterales portosistémicas se establece el problema de la falta de FVP. El grupo de Castillo- Suescun et al⁽⁸¹⁾ describieron una serie de pacientes diagnosticados de shunt esplenorrenales espontáneos que se iban a someter a trasplante hepático , la desconexión del shunt la realizaron cuando el flujo venoso portal era menor de 1200 ml/min sin observar ningún efecto en la función renal⁽⁷⁹⁾.

En el caso del donante vivo el tipo de injerto es parcial, a menudo es la mitad del volumen del hígado receptor. Este injerto pequeño se somete a la presión portal del receptor que suele estar aumentado por las condiciones previas de enfermedad del receptor⁽⁸²⁾. En receptores de injerto hepático de donante cadavérico completo la situación puede ser similar.

1.7.4. Causas de alteraciones en los flujos hepáticos intraoperatorios

Condiciones hemodinámicas del receptor

En condiciones normales los pacientes que desarrollan cirrosis avanzada, esta irá acompañada del desarrollo de hipertensión portal. Cuando esta situación se prolonga en el tiempo puede provocar alteraciones hemodinámicas en el paciente, tales como, dilatación venosa, daño endotelial, formación de circulación colateral y el desarrollo de “shunts”.⁽⁸³⁾ Este estado hemodinámico se denomina “estado hiperdinámico” y está caracterizado por una expansión del volumen sanguíneo, gasto cardíaco elevado y una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Estas alteraciones en la hemodinámica sistémica no desaparecen aún a largo plazo después del trasplante hepático, por lo que la estabilización de la hemodinámica sistémica es indispensable para un adecuado flujo venoso portal.⁽⁸⁴⁾

En el postoperatorio, los receptores de trasplante hepático con cirrosis hepática muestran una tendencia al hiperaflujo portal comparado con receptores sin cirrosis establecida. Además, un adecuado balance entre el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo garantiza un adecuado flujo venoso portal después del trasplante. De manera peculiar, estas alteraciones en la hemodinámica sistémica influyen en mayor medida al flujo venoso portal que al flujo por la arteria hepática.⁽⁸⁴⁾

En resumen, el estado hiperdinámico puede influir en la hemodinámica hepática durante el trasplante hepático, siendo una situación que se puede modificar intraoperatoriamente en caso de ser necesario.

Complicaciones vasculares agudas

Las complicaciones vasculares agudas son aun una causa importante de morbilidad y mortalidad tras trasplante hepático.^(85, 86) La arteria hepática tiene una importante función en el aporte de flujo dual al hígado, ya que se ocupa del aporte sanguíneo del parénquima y del árbol biliar. En casos en los que complicaciones arteriales hepáticas que modifican el flujo arterial, el injerto puede sobrevivir por el flujo portal, pero solo si permanecen patentes colaterales arteriales previas, que normalmente no existen debido a la hepatectomía total en el primer tiempo del trasplante hepático.⁽⁸⁷⁾ De ahí la importancia del diagnóstico precoz y un correcto manejo de los problemas arteriales agudos. Las etiologías de estas complicaciones incluyen: la trombosis de la arteria hepática, estenosis anastomóticas, formación de pseudoaneurismas y ruptura de la arteria hepática como causas más frecuentes. Estas complicaciones pueden ser clasificadas en dos categorías: Tempranas (< 1mes) o tardías (> 1 mes). Especial interés tiene la identificación de las complicaciones tempranas, ya que llevan a peores resultados a corto plazo.⁽⁸⁸⁾

Las causas de la trombosis temprana de la arteria hepática son motivo de debate en el momento actual. Mas del 20% de las trombosis son probablemente debidas a problemas técnicos de la anastomosis, tales como imperfecciones técnicas de la anastomosis, estenosis de la anastomosis, vasos de pequeño calibre, discordancia en el tamaño de la arteria, disección de la pared de la arteria, estenosis del tronco celiaco o compresión por el ligamento arcuato, presencia de múltiples arterias, variantes anatómicas de la normalidad o reconstrucciones complejas en el banco de órganos, pobre calidad de los donantes, o resistencia elevada de la microvascularización del injerto debida al daño por isquemia reperusión. Otros factores no relacionados con la técnica quirúrgica pueden ser, edad del donante avanzada, extensión del tiempo de isquemia fria, tabaquismo,

estado de hipercoagulabilidad, retrasplante, o trasplantes por colangitis esclerosante primaria., utilización de TACE (transarterial embolization).⁽⁸⁵⁾ Marín Gómez y colaboradores demuestran que un flujo arterial intraoperatorio menor de 100ml/min permite la predicción de la trombosis de la arteria hepática.⁽⁸⁹⁾

Daño sinusoidal por injerto marginal

Los cambios en la microcirculación juegan un papel importante en el daño por isquemia reperusión. La reducción del diámetro sinusoidal y del flujo vascular son los primeros cambios que se producen tras el daño por isquemia reperusión. Esto se debe al resultado del daño directo sobre las células del endotelio sinusoidal, vasoconstricción y expresión de moléculas de adhesión y acumulación de plaquetas y neutrófilos.

Los cambios asociados a la edad pueden disminuir la capacidad regenerativa del hígado trasplantado y ser más susceptibles al daño por isquemia reperusión. Los injertos provenientes de donantes con criterios expandidos se conoce su mayor susceptibilidad al daño por isquemia reperusión.

En resumen, el daño producido en el endotelio sinusoidal por la mayor susceptibilidad al daño por isquemia reperusión puede reflejar alteraciones en la hemodinámica hepática intraoperatoria de manera precoz.^(33, 37, 90)

1.8. RELACIÓN DE LA MASA DEL INJERTO CON EL FLUJO VASCULAR HEPÁTICO

En todos estos estudios previamente nombrados no se tiene en consideración el flujo que recibe una determinada masa hepática. El grupo de Kim y colaboradores sugieren que el ratio flujo de arteria hepática por peso del receptor menor de 5 ml/min/kg está asociado con altas tasa de complicaciones biliares tanto precoces como tardías⁽⁷¹⁾. Asencio y colaboradores⁽³¹⁾ estudian la relación del flujo vascular que recibe una determinada masa hepática y teorizan acerca de que el desarrollo del síndrome de Small for Size (“pequeño para el tamaño”) no está únicamente determinado por el tamaño del injerto, ya que los cambios hemodinámicos que se producen en la circulación hepática en relación al hiperaflujo portal pueden ser críticos en la función hepática., por lo que cuando un paciente cirrótico con congestión hepática y esplenomegalia se somete a un trasplante completo la posibilidad de disfunción hepática precoz podría producirse por un hiperaflujo hepático para una masa hepática insuficiente. En relación a esta consideración, la literatura publicada actualmente relacionada con trasplante hepático cadavérico completo no muestra evidencia para afirmar que exista una relación entre el hiperaflujo hepático tras la reperfusión y el riesgo de desarrollar disfunción primaria del injerto, o que, por otro lado, que el hiperaflujo tenga relación con los resultados a largo plazo.

En los injertos marginales o de donante con criterios expandidos, en los que el daño por preservación tiene mayor impacto, el sinusoides del hepatocito puede estar dañado, lo que podría provocar aumento de resistencias al flujo y de manera secundaria provocar un hipoaflujo traduciendo problemas de resistencias intrahepáticas. En cualquiera de los dos casos, tanto el hiperaflujo como el hipoaflujo hepático podrían ser factores

predictores de disfunción primaria del injerto, y en los casos más graves de fallo primario del injerto con necesidad de retrasplante precoz.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La presencia de disfunción primaria del injerto tras la realización de un trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico va a condicionar la supervivencia del injerto y del paciente.⁽¹⁾ En un intento de prevenir la malfunción inicial existen multitud de modelos predictivos que utilizan variables del donante, del receptor, características del injerto, eventos intraoperatorios y test funcionales^(43, 57-59). La mayoría de estas variables condicionan el desarrollo de disfunción primaria pero no son susceptibles de ser modificadas. Los nuevos estudios van encaminados a valorar las diferentes variables intraoperatorias que sean tratables o prevenibles y que ayuden la toma decisiones precoces tanto en el acto quirúrgico como en el postoperatorio inmediato⁽⁶⁰⁾.

En este sentido, la medición de los flujos hepáticos intraoperatorios (arterial y venoso) tras la reperusión como índice indirecto del aporte de oxígeno y nutrientes, podría ser de utilidad para predecir el desarrollo de disfunción primaria del injerto de manera precoz en el procedimiento intraoperatorio, siendo una medida que en podría ser potencialmente tratable en caso de identificar mediciones de flujo que conlleven a peores resultados tras el procedimiento.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La función precoz del injerto depende de diferentes factores biológicos referentes al donante, al receptor y al daño potencial referente al proceso de preservación. Sin embargo, los flujos arteriales y portales hepáticos óptimos, determinados precozmente, finalizando el tiempo del implante, aseguran un caudal adecuado de vectores de oxígeno para la reanudación de una función celular adecuada del injerto después de una disminución metabólica extrema condicionada por la hipotermia y la solución de preservación. Estas circunstancias nos permiten construir una conjetura que se sintetiza en la siguiente Hipótesis:

Las alteraciones de los flujos hepáticos intraoperatorios, medidos tras la reperusión del injerto a través de un ecógrafo con tecnología doppler por tiempo de tránsito, predicen el desarrollo de disfunción primaria del injerto hepático completo procedente de donante cadavérico tanto de forma global como ajustado por peso del injerto.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS

1.- Demostrar que las alteraciones de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios, medidos de forma global y ajustados por peso del injerto tras la reperfusión, predicen de manera precoz el desarrollo de disfunción primaria del injerto hepático completo de donación cadavérica. .

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Analizar la relación entre el Donor Risk Index (DRI) y los flujos hepáticos intraoperatorios.

2.- Evaluar la relación entre el Donor Risk Index (DRI) y el desarrollo de disfunción primaria del injerto hepático.

3.- Analizar la influencia de alteraciones en la hemodinámica hepática en la supervivencia del injerto a 30 días y 6 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, de una cohorte única de pacientes con un tamaño muestral de 195 trasplantes hepáticos, con una recogida prospectiva y un análisis retrospectivo de los datos.

Periodo de estudio

Desde enero del año 2008 hasta diciembre del año 2014, con un seguimiento que se extiende hasta Agosto 2015.

Institución donde se realiza el estudio

Se ha llevado a cabo en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Obtención de la muestra

Se recopilaron los datos a estudio de manera prospectiva utilizando la Historia Electrónica de Trasplante Hepático del Hospital Gregorio Marañón de los pacientes receptores adultos que recibieron injerto cadavérico completo de donante adulto atendidos durante el periodo de estudio en la Unidad de Trasplante hepático.

Grupo de estudio

Criterios de inclusión

Se reclutaron todos los pacientes adultos candidatos a trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico completo, incluyéndose los trasplantes urgentes, los casos de retrasplante precoz por disfunción primaria del injerto y los casos de retrasplante tardío.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos casos en los que, por problemas técnicos no se pudieron hacer las mediciones intraoperatorias de los flujos vasculares intraoperatorios y los casos de disfunción secundaria a complicaciones vasculares agudas.

Variables de estudio

Se recogieron datos de los donantes en relación a edad, peso, talla, sexo, grupo sanguíneo, IMC, tiempo de estancia en UVI, enzimas hepáticas, causa de muerte, INR, creatinina, sodio la extracción, DRI, necesidad de noradrenalina, necesidad de resucitación cardiopulmonar. Se recogieron mediciones del proceso de preservación como los tiempos de isquemia y la solución de preservación utilizada

Las variables del receptor recogidas fueron la edad, el sexo, el peso, la talla, el IMC, el BSA, la indicación del trasplante, índice MELD, índice MELD-Na, creatinina, GOT, GPT y bilirrubina

Las variables del periodo intraoperatorio recogidas fueron el tiempo de cirugía, la necesidad de transfusión de hemoderivados y su cantidad, el tipo de técnica quirúrgica, el tipo de perfusión por arteria o arteria-vena y la presencia o no de síndrome de perfusión.

En el periodo postoperatorio se seriaron analíticas diarias durante la primera semana postoperatoria, INR, enzimas hepáticas y bilirrubina fueron recogidas. Se recogieron el tiempo de estancia en UCI, las horas de ventilación mecánica precisadas, el tiempo hospitalario, la necesidad de hemoderivados y su cantidad y la necesidad de drogas vasoactivas.

Técnica quirúrgica

Todos los pacientes se sometieron a trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico complete usando la técnica estándar de “piggyback”. Las técnicas de anastomosado de la arteria hepática y la vena porta no fueron modificadas de las descritas como técnica habitual en la actualidad.

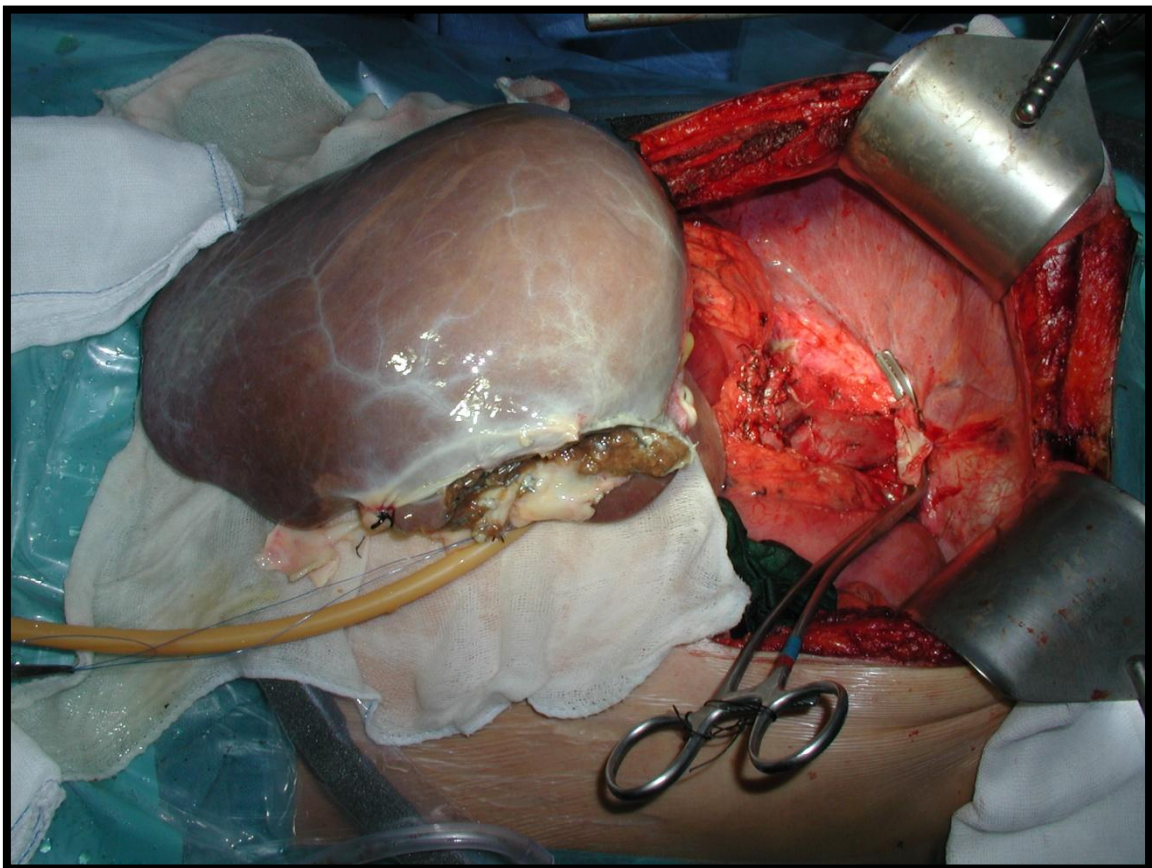


Figura 3. Técnica de “piggyback”

Medición de los flujos vasculares intraoperatorios

La medida de los flujos intraoperatorios se realiza con un medidor de flujos VeriQ, basados en la medición del tiempo de tránsito (MFTT) y con tecnología Doppler. Los medidores de flujo se basan en la tecnología Doppler pero no en el principio Doppler. El efecto Doppler emplea la transmisión de una onda continua y el MFTT emplea la transmisión de pulsos. Aplicando el concepto Doppler sobre los componentes de la sangre, podemos medir la velocidad del flujo sanguíneo de un vaso. Si se dirige el sonido en la dirección del flujo, la señal recibida será distinta dependiendo que los componentes de la sangre se acerquen o alejen del transductor. El sensor que utilizan los MFTT contiene dos transductores y un reflector. Los dos transductores se sitúan a un lado del vaso y el reflector, en el lado opuesto. Esta disposición provoca un doble paso de ultrasonidos a través del vaso. El cristal situado en la dirección del flujo genera un pulso de ultrasonidos que es captado por el cristal de dirección contraria y viceversa. La diferencia de tiempo de tránsito dependerá del volumen de flujo de sangre.

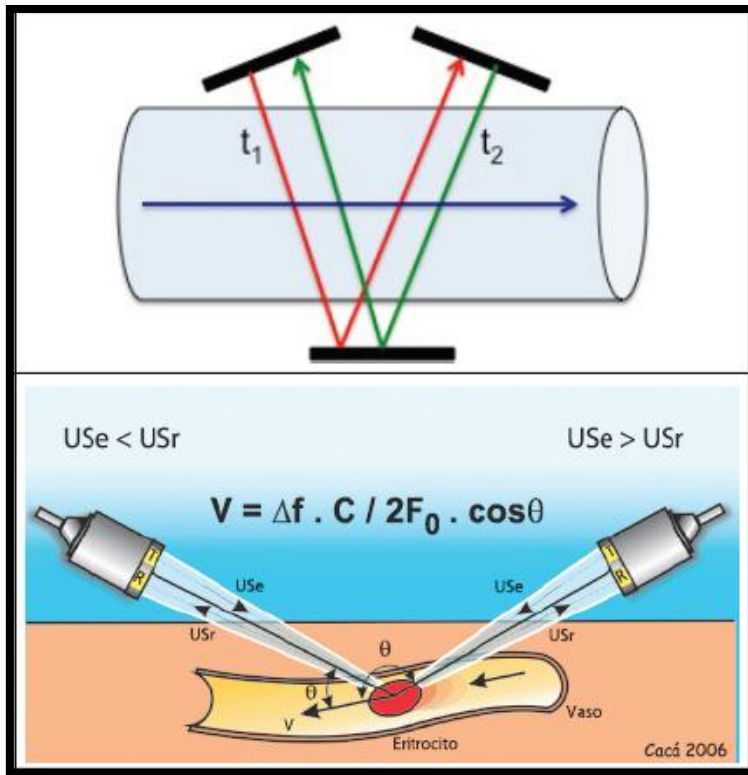


Figura 4. Efecto Doppler. Medidor de flujo por tiempo de tránsito.

Se utilizan sondas de medición de un calibre de calibre 5-7 mm para la arteria hepática y de 8-12 mm para la vena porta. Una vez realizadas las anastomosis vasculares, tras un breve periodo de unos 5 minutos para la acomodación de los flujos intrahepáticos, se miden secuencialmente el flujo arterial y el portal justo un centímetro distal a la sutura, en la vertiente del injerto.

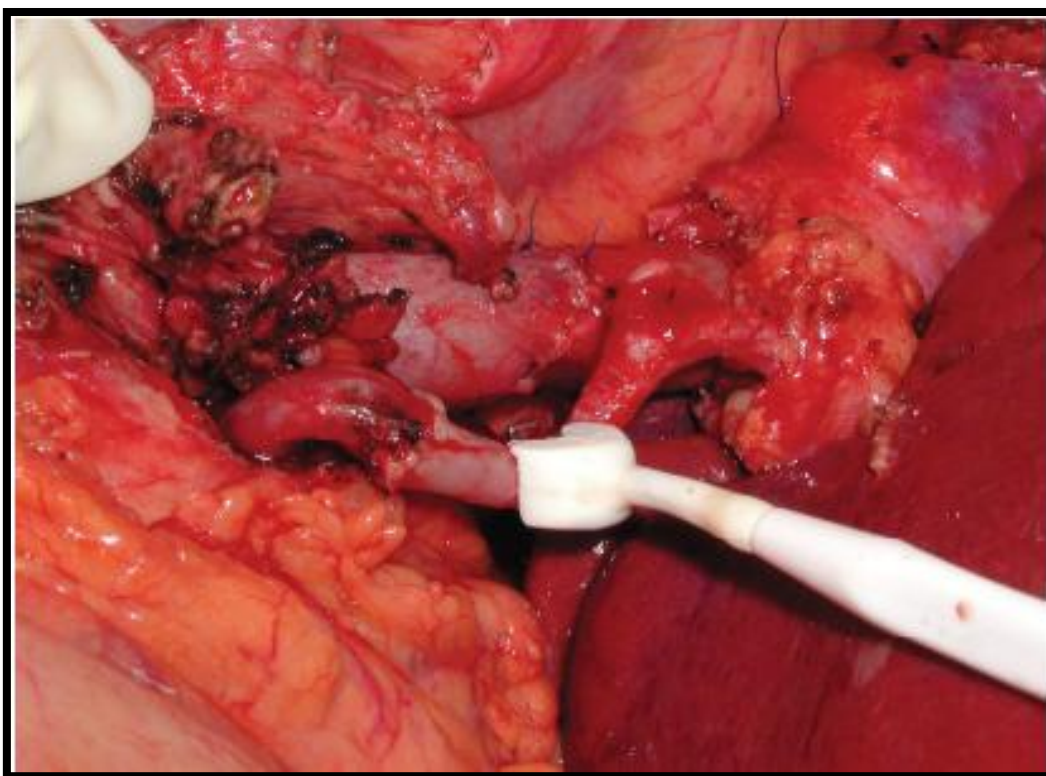


Figura 5. Medición del flujo arterial intraoperatorio

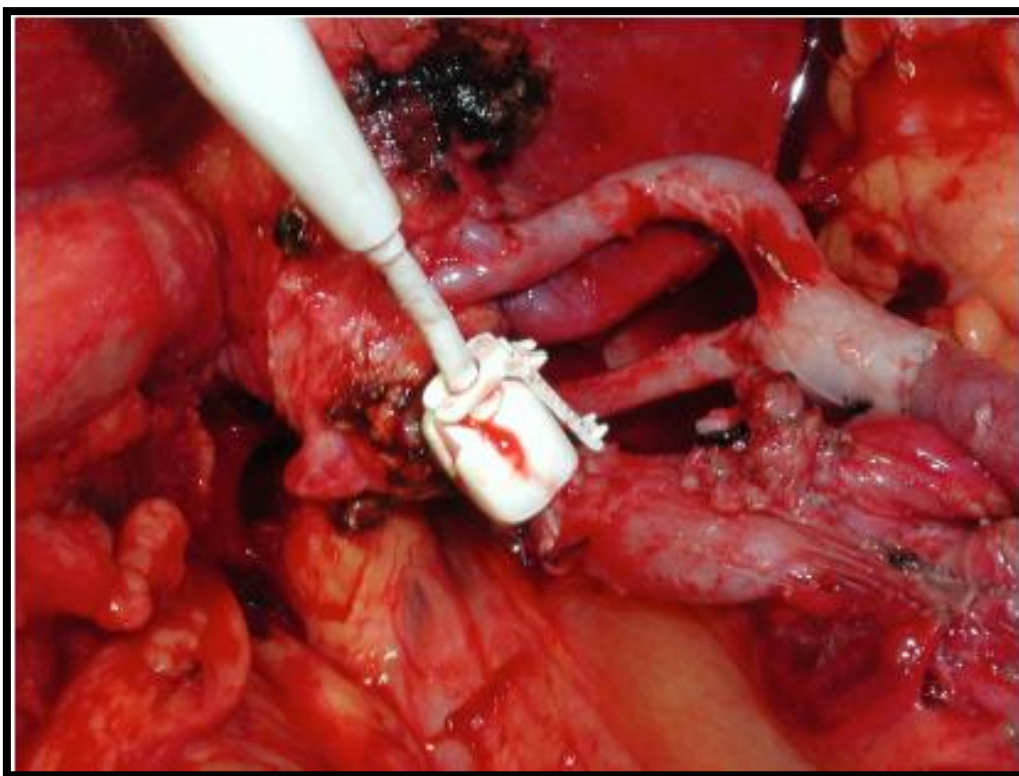


Figura 6. Medición del flujo portal intraoperatorio.

La ausencia de flujo arterial intraoperatorio o la obtención de un flujo muy deficiente se consideran indicación de revisión de la anastomosis arterial, una vez comprobada la ausencia de efecto compensatorio del flujo portal (“efecto buffer arterial”).

Los datos eran almacenados de manera informatizada en la CPU del medidor de flujos y se registraba de forma impresa.



Figura 7. Consola decodificadora del medidor por tiempo de tránsito

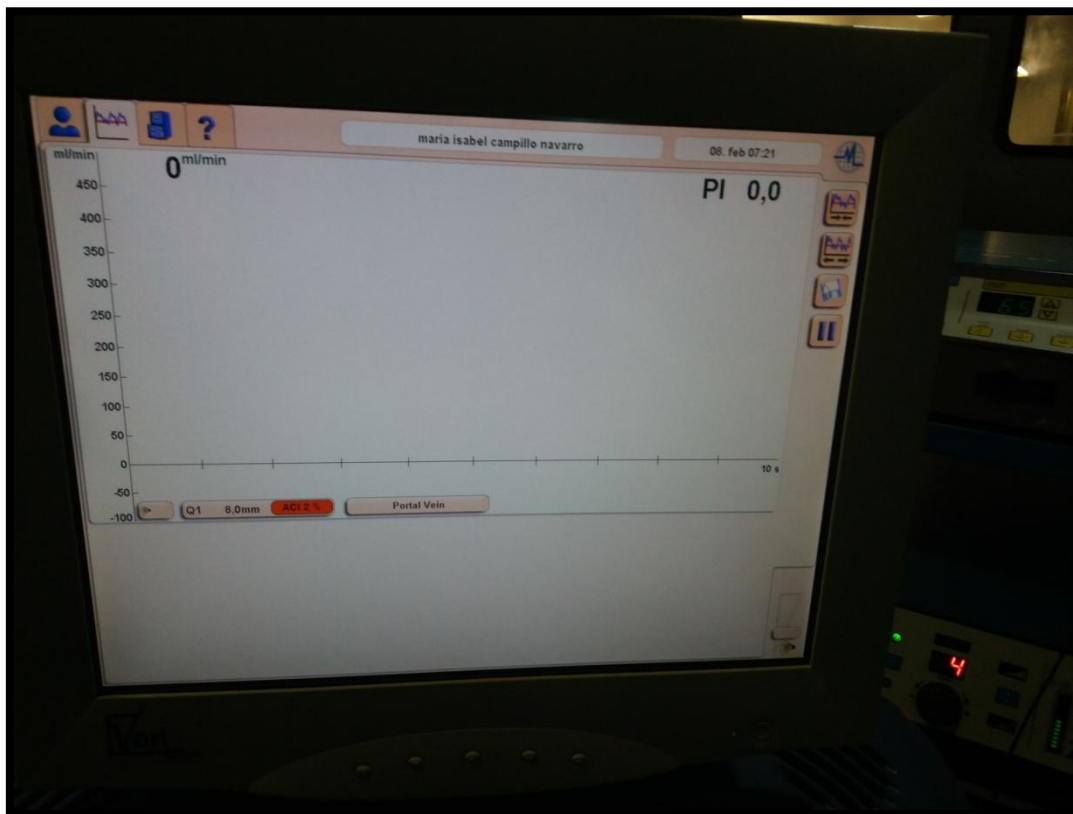


Figura 8. Imagen software de onda de flujo en la consola decodificadora

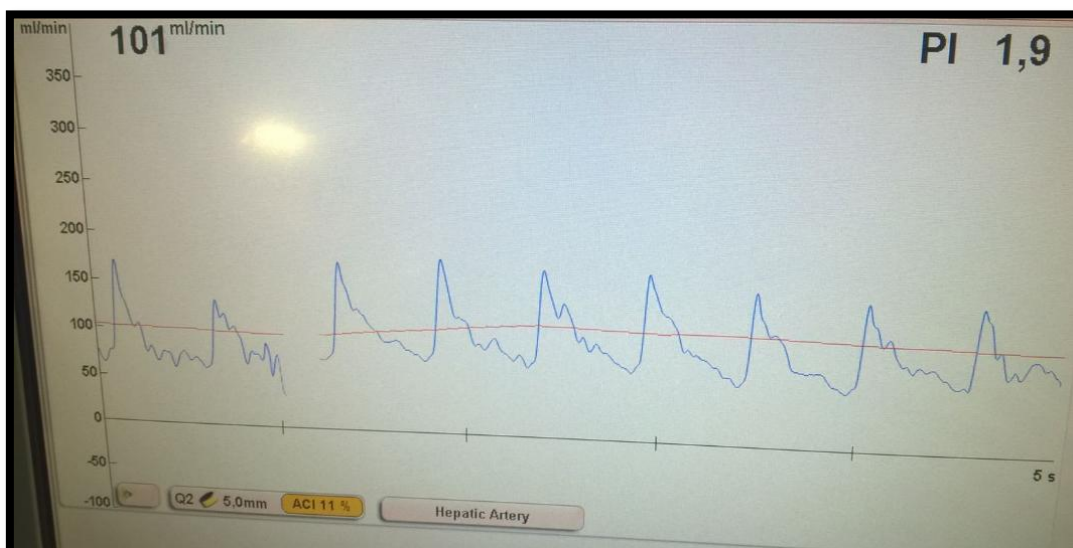


Figura 8a. Onda de flujo de la arteria hepática

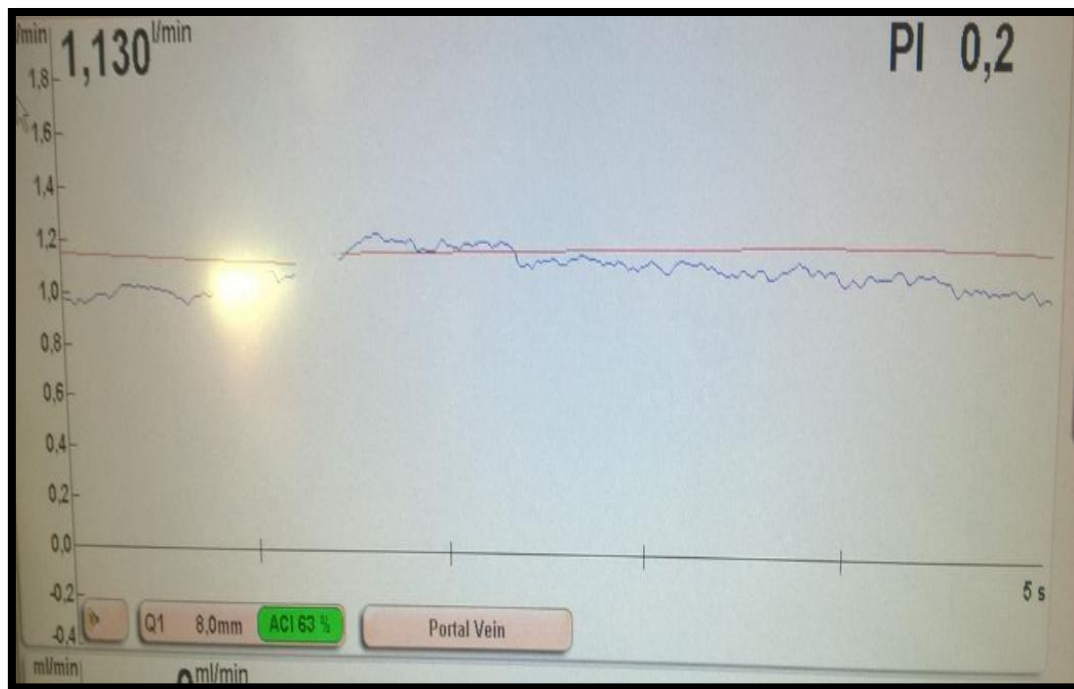


Figura 8b. Onda de flujo de la vena porta.

Volumen hepático estimado y masa equivalente.

Para el cálculo del volumen hepático estimado se utilizó la fórmula previamente validada por Vauthey y colaboradores⁽⁹¹⁾.

Volumen Hepático Estimado (VHE) (cm³): - 794,41 + 1.267,28 x ASC (m²)

Se realizó una aproximación de los valores representados en la fórmula, teorizando una densidad de los fluidos corporales cercana a la unidad, por lo que se resumen que un gramo de masa hepática equivale a un centímetro cúbico de la fórmula de Vauthey. De esta forma, desde ahora nos referiremos a la masa equivalente estimada del injerto.

Desde el año 2014, la unidad pesa sistemáticamente en una báscula digital todos los injertos. En los injertos en los que el peso estaba disponible se realizó la correlación de

la formula previamente validada por Vauthey para nuestra muestra observándose una correlación significativa para los doce injertos analizados.

Las mediciones de los flujos hepático intraoperatorios, tanto arterial como portal , y la suma de los mismo entendida como flujo hepático total medidos en mililitros por minuto (ml/min) se ponderaron a la masa hepática estimada equivalente y esta se multiplicó por 100 gramos , obteniéndose una medición en mililitros por min por 100 gramos (ml/min*100g).

Definición de disfunción primaria del injerto

Se define con disfunción precoz del injerto según la clasificación previamente validada por Olthoff y colaboradores por la presencia de uno o más de los siguientes parámetros, habiendo descartado complicaciones vasculares agudas:

1. Bilirrubina ≥ 10 mg/dl al séptimo día postoperatorio.
2. INR $\geq 1,6$ al séptimo día postoperatorio.
3. Enzimas hepáticas ALT o AST > 2000 UI/L dentro del los siete primeros días postoperatorios⁽⁸⁾.

El **fallo primario del injerto (FPI)** fue definido como la muerte o la necesidad de retrasplante dentro de la primera semana postoperatoria tras excluir causas técnicas, vasculares, inmunológicas o infecciosas.

Definición del Donor Risk Index (DRI)

El Donor Risk Index (DRI) proporciona una evaluación cuantitativa del efecto de combinar características del donante evaluar sus resultados. Feng y colaboradores⁽⁴³⁾, identifican 8 características del donante y del injerto, edad, donación después de muerte cardiaca, injertos Split, raza, talla , tiempo de isquemia fria, muerte por accidente cerebrovascular u otras etiologías de muerte cerebral y la localización de la asignación del donante, las cuales son significativas e independientemente asociadas a incremento del fallo del injerto, para facilitar la decisión de continuar con el proceso de trasplante; estas características estan basadas en el análisis cuantitativo del riesgo relativo al tiempo de la oferta del donante. La fórmula para el cálculo del Donor Risk Index es la siguiente:

Donor Risk Index = $\exp[(0.154 \text{ si } 40 \leq \text{edad} < 50) + (0.274 \text{ si } 50 \leq \text{edad} < 60) + (0.424 \text{ si } 60 \leq \text{edad} < 70) + (0.501 \text{ si } 70 \leq \text{edad}) + (0.079 \text{ si Causa de Muerte} = \text{anoxia}) + (0.145 \text{ si causa de muerte} = \text{accidente cerebrovascular}) + (0.184 \text{ si causa de muerte} = \text{otras}) + (0.176 \text{ si raza} = \text{Afroamericana}) + (0.126 \text{ si raza} = \text{otros}) + (0.411 \text{ si DCD}) + (0.422 \text{ si injerto parcial/split}) + (0.066 ((170 - \text{talla})/10)) + (0.105 \text{ si asignación regional}) + (0.244 \text{ si asignación nacional}) + (0.010 \times \text{TII})]$

Seguimiento

Durante todo el periodo de estudio y de manera sistemática a las 24 horas del trasplante hepático se realizó un eco-doppler del receptor para el diagnóstico precoz de la permeabilidad vascular. Si existía alguna anormalidad se realizaba angioTAC. Tras ello, y una vez descartada anormalidad por la prueba de imagen, se repetía el eco doppler a las 48 horas.

El seguimiento de los pacientes queda recogido en su historia clínica. Los pacientes en los que el seguimiento, por diferentes motivos no constaba, este fue revisado con la ayuda del personal de enfermería de la Unidad de Trasplante Hepático, que lleva un control exhaustivo del seguimiento de todos los receptores.

Definición de supervivencia

La supervivencia global de los pacientes se define cuando el evento final es la muerte siendo la causa cualquier origen

La supervivencia a 30 días se entiende cuando la causa de muerte está dentro de los 30 días postoperatorios y la causa de la muerte es cualquier origen.

La supervivencia a 6 meses se define cuando la muerte acontezca dentro de los seis meses postoperatorios y la causa de la muerte es cualquier origen.

Estadística

Los datos recogidos se introducen en una base de datos creados en el programa estadístico SPSS versión 20.

Se considera estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Las variables cuantitativas se expresarán en forma de medias y desviaciones típicas. Si se cumple una distribución normal de los datos (basados en el test de Kolgomorov-Smirnov) se comparan los datos mediante la prueba de la T de Student, en caso contrario, se aplicarán la U-Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis en función de que sean 2 ó más grupos comparables. Las variables cualitativas y la medición de riesgos se

analizarán mediante el test de la χ^2 . Los análisis predictivos se realizan utilizando las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). El análisis de supervivencia se realizará mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La identificación de factores predictores se realizó siguiendo dos pasos. En primer lugar se realizó un análisis univariante utilizando los test previamente descritos, las variables que fueron significativas en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante utilizando un test de regresión logística binaria, de este modo se comprobó si las variables seguían siendo estadísticamente significativas, lo que tenía relación con su implicación en el objeto de estudio. La identificación de factores pronósticos de supervivencia se realizó siguiendo dos pasos. En primer lugar se realizó un análisis univariante con un modelo de regresión de Cox univariante, las variables que fueron significativas en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante utilizando el test de regresión de Cox multivariante, de este modo se comprobó si las variables seguían siendo estadísticamente significativas, lo que tenía relación con su implicación en la supervivencia a 30 días y a 6 meses.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte unicéntrica de pacientes en un único centro con experiencia en más de 1000 procedimientos. La serie analizada es reciente, en el periodo comprendido entre Enero de 2008 y Diciembre de 2014, por lo que se trata del periodo con más experiencia del grupo. El número limitado de casos sujetos a estudio se debe a la exigencia de datos completos que debíamos contar, de forma que la no inclusión de algunos casos (en un número de 31 de los mismos) a pesar de la numerosa serie, se debe a que los receptores no podían analizarse debido a la ausencia de algunos datos, y no por otro motivo. A pesar del tamaño muestral, los resultados en términos de significación estadística tienen la robustez necesaria para sustentar nuestras conclusiones.

La esteatosis hepática es un conocido factor implicado en el desarrollo de disfunción primaria del injerto. El grado de esteatosis se puede obtener de manera retrospectiva, pero nuestro grupo solo realiza biopsia hepática en casos de alta sospecha de esteatosis, por tanto, los grados menores solo tienen evaluación clínica.

A pesar de que desde 2014 el grupo de trasplante pesa todos los injertos hepáticos de manera sistemática previo a su implante, en el periodo de estudio no contábamos con la medición real del peso del injerto, por lo que utilizamos la fórmula previamente validada por Vauthey, que ha sido validada en población occidental, y esta fue ajustada a masa en gramos teorizando una densidad cercana a 1mg/dL de los fluidos corporales.

En nuestro estudio, la información del flujo vascular del injerto se encuentra limitada a medidas macrovasculares, con la pérdida así, de medición de los potenciales cambios que se producen en la microcirculación y la interacción entre ambos factores.

A pesar de las limitaciones enumeradas estimamos que las diferencias estadísticamente significativas de los parámetros sometidos a estudio nos permiten afirmar que, por la robustez de los datos obtenidos, es posible cumplir científicamente con los Objetivos e Hipótesis de nuestro estudio.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se muestran los resultados que se consideran significativos y probatorios de la Hipótesis y Objetivos enumerados. El resto de análisis complementarios y datos recogidos se presentan en el apartado Anexos porque se consideran pasos intermedios o son irrelevantes como prueba de concepto.

6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL

Durante el periodo de estudio comprendido entre el año 2.008 y 2.014, se incluyeron 195 trasplantes hepáticos completos de donación cadavérica que fueron realizados en 188 pacientes. De manera electiva fueron realizados 171 (87,70%), con carácter urgente se realizaron 24 (12,30%). En un 92,80% fueron primeros trasplantes y un 7,20 % fueron retrasplantes, debido a disfunción primaria del injerto u otras etiologías. .

En cuanto a los datos del donante, además de los analíticos se registraron el IRD , la talla del donante, el peso del donante, el IMC del donante, el área de superficie corporal del donante, el volumen hepático estimado del donante por la fórmula utilizada estandarizada previamente por Vauthey y col. ⁽⁹¹⁾:

Volumen Hepático Estimado (VHE): - 794,41 + 1.267,28 x ASC (m²)

Siguiendo la misma sistemática del donante se registraron, la talla del receptor, peso del receptor y el IMC del receptor. Para establecer la situación clínica en la que llegaban los receptores al momento del trasplante se recogieron los datos del MELD y el MELD Na

Atendiendo a los criterios de disfunción del injerto hepático descritos por Olthoff, se identificaron 54 casos de disfunción primaria (27,70%), y 7 casos de Fallo Primario del Injerto (2,5%) de los que 5 recibieron un retrasplante urgente (9,30%) y 2 de ellos murieron antes de llegar a retrasplante. De los 54 pacientes que desarrollaron disfunción primaria del injerto un 68,50% (37 pacientes) están vivos, mientras que un 31,50% (17 pacientes) murieron en el seguimiento. La mortalidad global a los 7 días de los pacientes que presentaron disfunción primaria fue del 5,60 %, a los 30 días fue del 11,10% y a los 6 meses, de un 25,90%. De los pacientes que fueron retrasplantados (5 pacientes) ninguno está vivo en el seguimiento a largo plazo. La mortalidad global a 7 días de estos pacientes fue del 40% y a 30 días, del 80%

6.1.1 Características de los donantes

La media de edad de los donantes fue de 54,31 ($\pm 17,53$) años con un mínimo de 16 y un máximo de 85 años. La mediana de edad fue de 64 años. El 30,30% (59 pacientes) tenía una edad comprendida entre los 16-49 años, el 14,90% (29 pacientes) una edad comprendida entre los 50-59 años, el 16,90% (33 pacientes) entre los 60-69 años, el 29,20% (57 pacientes) entre los 70-79 años y el 8,70% era mayor de 80 años.

En relación a la variable sexo, el 42,10% (82 pacientes) mujeres y el 57,9% (113 pacientes) hombres.

El peso medio de los donantes fue de 75,02 kg ($\pm 13,57$ kg) con un rango de valores comprendidos entre 43-134 kg. La talla media fue de 167,54cm ($\pm 9,88$ cm). El IMC medio fue de 26,67 kg/m² ($\pm 3,99$ kg/m²) con un rango de valores comprendido entre 18,37 – 49,22 kg/m². El área de superficie corporal medio fue de 1,86 m² ($\pm 0,21$ m²) con un rango de valores comprendido entre 1,35 - 2,48 m². La masa hepática estimada de los donantes calculada por la fórmula previamente descrita fue de 1.566,76 gramos

($\pm 260,51$ gramos) con un rango estimado entre 913,16 gramos y 2.346,21 gramos.
(Tabla 5)

Respecto al grupo sanguíneo 86 donantes (44,10%) fueron del grupo 0, 77 (39,50%) del grupo A, 23 (11,80%) del grupo B y 9 (4,60%) del grupo AB.

La causa de muerte más habitual de los donantes fueron los ACV (accidentes cerebrovasculares) con un porcentaje del 78 %, seguido de los traumatismos craneoencefálicos, que corresponden a un 15,90 %, los cuadros anóxicos un 3,60% y el resto, con un porcentaje de 2,50 %, corresponde a otro tipo de causas como la intoxicación por metanol, tumores cerebrales, polineuropatía amiloidótica familiar, meningitis bacterianas y meningoencefalitis virales.

El tiempo medio de estancia en Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) fue de 3,43 días ($\pm 4,09$ días) con un rango de valores comprendido entre 1 y 26 días.

Los niveles de enzimas hepáticas medios en el momento de la donación fueron de AST de 45,42 U/L ($\pm 47,64$ UI/L), ALT de 41,64 UI/L ($\pm 52,07$ U/L) y GGT 63,40 U/L ($\pm 115,25$ U/L).

Hasta el momento de la donación, el 32,30% (63 donantes) de los donantes presentó algún episodio de hipotensión, entendido como tal a la detección de una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg durante un periodo de al menos una hora. Un 9,70 % había presentado algún episodio de parada cardiorrespiratoria y hasta un 87,2% precisaron soporte manejado con drogas vasoactivas, especialmente con noradrenalina a dosis medias de 0,30 microgramos/kg/min ($\pm 0,34$ microgramos /kg/min). El 17,9 % (35 pacientes) requirió dosis superiores a 0,5 microgramos/ kg/ min.

Los niveles de sodio también fueron analizados observándose un valor medio de sodio en sangre de 146,99 mmol/L ($\pm 8,46$ mmol/L) con un rango de valores comprendido

entre 127 y 174 mmol/L. Un 31,8% (62 pacientes) presentaron valores superiores a 150 mmol/L en el momento de la donación. (Tabla 4).

Variables	Grupo con DPI	Grupo con No-DPI	p
Edad donante	62,30±15,67	58,17±18,10	0,21
AST del donante (UI/L)	50,77±56,65	43,44±43,88	0,71
ALT del donante (UI/L)	48,64±53,36	38,97±51,51	0,04
GGT del donante (UI/L)	70,67±111,53	60,63±116,96	0,59
Dosis de Noradrenalina (microgramos/ kg/ min)	0,27±0,32	0,30±0,36	0,78
Niveles de Na en sangre del donante	147,13±8,52	146,94±8,47	0,99
IRD	1,61±0,29	1,57±0,32	0,46
Tiempo de UVI (días)	4,13±4,83	3,17±3,75	0,64

Tabla 4. Comparativa de características de los donantes entre los dos grupos.

6.1.2 Características de los receptores

La edad media de los receptores fue de 51,45 años ($\pm 9,92$ años) con un mínimo de 18 años y un máximo de 68 años. La mediana de edad fue de 54 años.

La variable sexo mostró que un 22,1% fueron mujeres (43 pacientes) y un 77,9 % fueron hombres (152 pacientes).

Variables	Grupo con DPI	Grupo con NO-DPI	p
Peso receptor (kg)	75,21±11,74	76,84±14,41	0,58
IMC receptor (kg/m²)	26,62±3,22	26,79±4,26	0,94
ASC receptor (m²)	1,87±0,18	1,89±0,20	0,52
MHE injerto (g)	1.574,22±236,78	1.563,91±269,80	0,47

Tabla 5. Variables antropométricas del receptor.

El peso medio de los receptores fue de 76,39 kg ($\pm 13,71$ kg) con un mínimo de 47 kg y un máximo de 122 kg. La talla media fue de 168,74 cm ($\pm 7,77$ cm) con un mínimo de 148cm y un máximo de 190cm. El índice de masa corporal medio fue de 26,74 kg/m² ($\pm 3,99$ kg/m²) con un mínimo de 16 y un máximo de 40. La masa hepática estimada de

los receptores calculado por la fórmula previamente descrita fue de 1.596,18 gramos ($\pm 250,24$ gramos) con un rango estimado entre 1.075 gramos y 2.291,76 gramos. (Tabla 5).

En relación al grupo sanguíneo, el 43,10 % (84 pacientes) eran del grupo A, el 11,30% (22 pacientes) del grupo B, el 39,5% (77 pacientes) del grupo 0 y el 6,20% (12 pacientes) del grupo AB.

Respecto a la etiología el diagnóstico más frecuente fue la hepatitis viral presente en 33,30% (65 pacientes), seguida por la hepatitis de etiología alcohólica (51 pacientes) en el 26,20% de los pacientes. La combinación de etiología alcohólica y VHC se observó en 33 pacientes (17%). El resto de etiologías menos frecuentes fueron cirrosis biliar primaria, trombosis arterial tardía, colangitis esclerosante, hemocromatosis, criptogénica, autoinmune, disfunción tardía del injerto y enfermedad de Wilson.

En relación a las características clínicas de los receptores, el 27,2 % fue diagnosticado de diabetes mellitus, un 23,60 % tenía hipertensión, un 10,80% presentaba dislipemia, el antecedente de hábito tabáquico se dio en un 49,20%. El valor medio del MELD en los pacientes con diagnóstico sindrómico de cirrosis (160 pacientes) fue de 15,3 ($\pm 6,82$) siendo el porcentaje de pacientes con un MELD superior a 15 fue del 42,5% (68 pacientes). El valor medio del MELD-Na fue de 17,65($\pm 7,61$), siendo el porcentaje de pacientes con un MELD-Na superior a 20 del 35,6% (57 pacientes). El síndrome hepatorenal estuvo presente en 13 pacientes y el síndrome hepatopulmonar con respuesta al tratamiento con oxígeno en 17 de ellos. La colocación de un TIPS previa a la realización del trasplante se realizó en 22 pacientes.

En cuanto a parámetros analíticos previos a la realización del trasplante, un 42,60 % presentaba niveles inferiores a 10 g/ dl de hemoglobina considerándose estos niveles

como anemia, con una media de 10,76 g/dl ($\pm 2,19$ g/dl) con un valor mínimo de 6 y un máximo de 16 g/dl. El porcentaje de insuficiencia renal previo al trasplante fue de 29,20 %. Los niveles medios de INR fueron de 1,58($\pm 0,97$), de AST de 229,11 UI/L ($\pm 729,64$ U/L) y de Bilirrubina de 6,51 mg/dl ($\pm 8,30$ mg/dl). (Tabla 6).

Variables	Grupo de DPI	Grupo de No-DPI	p
Edad receptor	52,11 \pm 9,21	51,89 \pm 10,21	0,88
MELD	15,11 \pm 6,86	15,37 \pm 6,83	0,73
MELD-Na	17,49 \pm 7,57	17,71 \pm 7,66	0,99
Creatinina (mg/dL)	0,91 \pm 0,48	1,08 \pm 1,09	0,26
AST basal (UI/L)	426,88 \pm 1.168,84	164,58 \pm 435,51	0,52
Bilirrubina basal (mg/dL)	7,21 \pm 8,74	6,23 \pm 8,14	0,74
INR basal	1,61 \pm 0,69	1,58 \pm 1,06	0,53

Tabla 6. Comparativa variables del receptor y presencia de disfunción primaria del injerto.

6.1.3 Datos de preservación

Los tiempos medios de isquemia total fueron de 538,15 min ($\pm 145,88$ min) con un máximo de 957 min y un mínimo de 69 minutos. El 30,30 % tuvieron tiempos de isquemia totales mayores a 610 minutos. Los tiempos medios de isquemia fría fueron de 481,77 min ($\pm 147,65$ min) con un máximo de 916 min y un mínimo de 32 minutos. El 28,7% tuvieron tiempos de isquemia superiores a 560 minutos. Los tiempos medios de isquemia caliente fueron de 55,32 minutos ($\pm 22,03$ minutos) con un valor máximo de 15 y un valor mínimo de 215 minutos.

Soluciones de preservación utilizadas fueron tres, el Celsior fue utilizado en 82 donantes (42,1%), el Wisconsin en 60 (30,8%) y el HTK en 51 de ellos (26,2%), dos de ellos son valores perdidos. No existía criterio establecido para su utilización indistintamente según disponibilidad, si bien, a partir del año 2013 el grupo comenzó a utilizar de manera sistemática la solución HTK. (Tabla 7).

Variables	Grupo con DPI	Grupo con NO-DPI	P
Tiempo de isquemia fría (min)	525,74±153,03	464,94±142,52	0,01
Tiempo de isquemia caliente (min)	57,26±21,08	54,57±22,4	0,20
Tiempo de isquemia total (min)	584,17±154,18	520,53±139,15	0,01

Tabla 7. Comparación variables relacionadas con la preservación y su relación con la presencia de disfunción primaria del injerto.

6.1.4 Datos del procedimiento intraoperatorio

El tiempo medio de duración de la cirugía fue de 317,27 minutos ($\pm 68,65$ minutos) con un máximo de 540 minutos y un mínimo de 135 minutos.

La técnica de preservación de la vena cava retrohepática fue la única técnica utilizada.

En 7 casos (3,60 %) se realizó una anastomosis portocava temporal intraoperatoria. La reperusión del injerto se hizo en un 84,10 % por la vena porta y en un 15,40 % simultáneamente por la arteria hepática y la vena porta. El síndrome de reperusión se pudo demostrar clínicamente en 46 casos (23,6%).

En relación a la necesidad de hemoderivados, el requerimiento de algún concentrado de hematíes se dio en el 69,2% de los casos, con una media de $3,06 \pm 30$ concentrados de hematíes (± 3 concentrados de hematíes) con un mínimo de 0 y un máximo de 18 concentrados de hematíes. Las necesidades de plasma intraoperatorias se dieron en un 21,5%, con una media de 0,79 unidades de plasma ($\pm 1,73$ unidades de plasma) con un mínimo de 0 y un máximo de 10 unidades de plasma intraoperatorio. Las necesidades de plaquetas se dieron en un 44,1%, con una media de 2,41 unidades de plaquetas ($\pm 3,50$ unidades de plaquetas) con un mínimo de 0 y un máximo de 15 unidades de plaquetas intraoperatorias. El aporte de fibrinógeno intraoperatorio ocurrió en el 51,8% de los casos, con una media de 1,48 gramos ($\pm 1,79$ gramos) con un mínimo de 0 y un máximo de 7 gramo por paciente.

Un 48,2% de los pacientes requirió soporte hemodinámico vasoactivo con perfusión de noradrenalina. (Tabla 8)

Variables	Grupo con DPI	Grupo con NO-DPI	p
Concentrados de hematíes intraoperatorio (unidades)	3,00±2,54	3,08±3,18	0,73
Unidades de plaquetas intraoperatorios (unidades)	2,00±2,69	2,56±3,76	0,83
Unidades de plasma intraoperatorio (unidades)	0,91±1,72	0,75±1,74	0,53
Fibrinógeno intraoperatorio (gramos)	1,59±1,57	1,44±1,86	0,22

Tabla 8. Comparación de variables del intraoperatorio y su relación con la disfunción primaria del injerto.

6.1.5 Datos del postoperatorio

La estancia media en la unidad de cuidados postoperatorios fue de 4,93 días ($\pm 5,54$ días) y el tiempo medio de intubación orotraqueal y soporte ventilatorio de 51,91 horas ($\pm 122,55$ horas).

En relación a la necesidad de hemoderivados durante el postoperatorio, el requerimiento de algún concentrado de hematíes se dio en el 57,4% de los casos, con una media de 1,93 concentrados de hematíes ($\pm 2,51$ concentrados de hematíes) con un mínimo de 0 y un máximo de 15 concentrados de hematíes. Las necesidades de plasma se dieron en un 38,5%, con una media de 1,40 unidades de plasma ($\pm 2,36$ unidades de plasma) con un mínimo de 0 y un máximo de 15 unidades de plasma. Las necesidades de plaquetas se dieron en un 22,1%, con una media de 1,68 unidades de plaquetas ($\pm 4,39$ unidades de plaquetas) con un mínimo de 0 y un máximo de 25 unidades de plaquetas. El aporte de fibrinógeno en el postoperatorio ocurrió en el 13,8% de los casos, con una media de 0,24 gramos ($\pm 0,77$ gramos) con un mínimo de 0 y un máximo de 6 gramos.

El 31% de los pacientes precisó soporte hemodinámico con perfusión de noradrenalina durante el primer día postoperatorio, el 14,4 % mantuvo la perfusión de noradrenalina al segundo día postoperatorio y el 4,8% durante el tercer día postoperatorio.

Los valores de AST medios durante los siete primeros días postoperatorios fueron de 1753 UI/L, 1215 UI/L, 562 UI/L, 267 UI/L, 143 UI/L, 100 UI/L y 99 UI/L respectivamente. Los valores de ALT medios fueron de 1180 UI/L, 1088 UI/L, 856 UI/L, 649 UI/L, 476 UI/L, 282 UI/L y 276 UI/L. Los valores de Bilirrubina medios al séptimo día fueron de 3,88 mg/dl ($\pm 4,40$ mg/dl). El valor medio de INR al séptimo día fue de 1,16 ($\pm 0,27$). (Tabla 9).

Variables	Grupo DPI	Grupo NO-DPI	p
Necesidad de ventilación mecánica (horas)	79,40 \pm 141,85	41,51 \pm 113,23	0,02
Estancia de UCI (días)	6,42 \pm 6,50	4,36 \pm 5,04	<0,01
Estancia hospitalaria (días)	35,67 \pm 28,08	26,18 \pm 18,24	<0,01
Concentrados de hematíes postoperatorio (unidades)	2,25 \pm 2,82	1,82 \pm 2,38	0,27
Unidades de plaquetas postoperatorios (unidades)	2,04 \pm 3,94	1,54 \pm 4,56	0,18
Unidades de plasma postoperatorio (unidades)	1,98 \pm 2,76	1,18 \pm 2,17	0,03
Fibrinógeno postoperatorio (gramos)	0,38 \pm 1,00	0,19 \pm 0,67	0,19

Tabla 9. Comparación de variables del postoperatorio y su relación con la disfunción primaria del injerto.

6.2 FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA DISFUCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO HEPÁTICO COMPLETO CADAVERÍCO

Se midieron los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en 195 trasplantes hepáticos. El análisis estadístico se ha realizado utilizando valores absolutos de los flujos arterial, flujo portal y flujos totales. El flujo total se define como la suma de los flujos arteriales y portales de cada caso. Igualmente se estudió el porcentaje de participación del flujo arterial y portal sobre el flujo hepático total (Tabla 10). El análisis se completa con el estudio de diferentes puntos de corte de los flujos en función de las medianas de los datos obtenidos y del valor que mejor discrimina entre los pacientes con disfunción y sin disfunción del injerto.

Variables	Grupo DPI	Grupo NO-DPI	p
% flujo arterial	15,27±7,28	15,16±7,10	0,964
% flujo portal	84,71±7,78	84,77±7,50	0,994
Flujo arterial intraoperatorio (ml/min)	227,74 ±134,13	279,67 ±152,87	0,01
Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr (ml/min*100g)	14,29±7,50	17,95±9,90	0,01
Flujo portal intraoperatorio (ml/min)	1.363,84 ± 602,06	1.606,73 ±491,51	<0,01
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr (ml/min*100g)	88,31±42,56	106,00±37,53	<0,01
Flujo total intraoperatorio (ml/min)	1.591,81 ± 631,07	1.883,28 ±513,15	<0,01
Flujo hepático total / MHE donante *100 gr(ml/min*100g)	102,61±44,20	124,03±40,41	<0,01

Tabla 10. Variables Hemodinámicas hepáticas y su relación con la presencia de disfunción primaria del injerto

6.2.1 FLUJO ARTERIAL

La media de los flujos arteriales fue de 265,15ml/min ±149,45 ml/min y un rango comprendido entre 20 y 850 ml/min.

Los porcentajes de participación del flujo arterial en el flujo hepático total tuvieron una media de $15,19\% \pm 7,57\%$, con un mínimo de 4 y un máximo de 45.

- Pacientes con DPI

La media de los flujos arteriales fue de $227,74\text{ml/min} \pm 134,13\text{ ml/min}$ y un rango comprendido entre 20 y 750 ml/min. La mediana fue de 212,50 ml/min

- Paciente con no-DPI

La media de los flujos arteriales fue de $279,67\text{ml/min} \pm 152,87\text{ ml/min}$ y un rango comprendido entre 80 y 850 ml/min. La mediana fue de 240 ml/min.

(Figura 9)

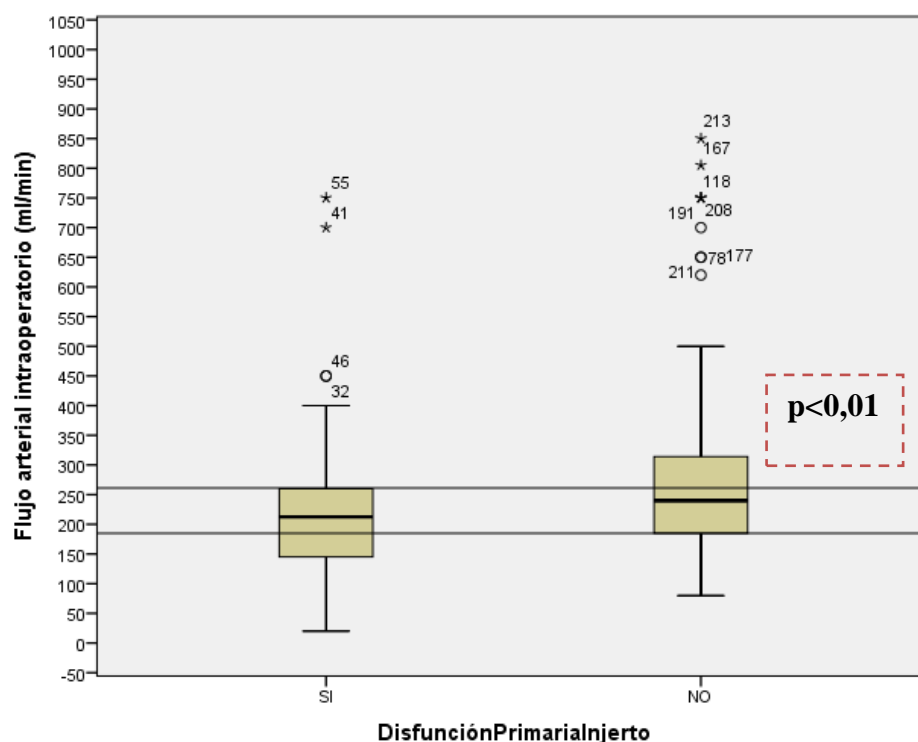


Figura 9

El análisis comparativo de los valores medios de los flujos arteriales intraoperatorio mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 11) (Figura 9)

Variables	Grupo DPI	Grupo NO-DPI	p
Flujo arterial intraoperatorio (ml/min)	227,74 ±134,13	279,67 ±152,87	0,01
Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr (ml/min*100g)	14,29±7,50	17,95±9,90	<0,01

Tabla 11. Valores medios de flujo arterial intraoperatorio y su relación con la Disfunción Primaria del Injerto

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE A PUNTO DE CORTE

El análisis de los flujos arteriales se completa realizando puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

El valor de corte considerado fue el de 180 ml/min, que parece ser el que mejor discrimina entre los dos grupos, y previamente utilizado por nuestro grupo.

6.2.1.1 Flujo arterial de 180ml/min

Mediante la prueba de la Chi², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio menor de 180ml/min y los que tuvieron uno mayor de 180ml/min obteniéndose un valor de **p=0,02**. El odds ratio (OR) obtenido para flujo arterial intraoperatorio fue de 2,25 (1,16 – 4,35), y el riesgo relativo (RR) de 1,75 (1,12–2,73), siendo estadísticamente significativos. (Figura 10) (Anexo A).

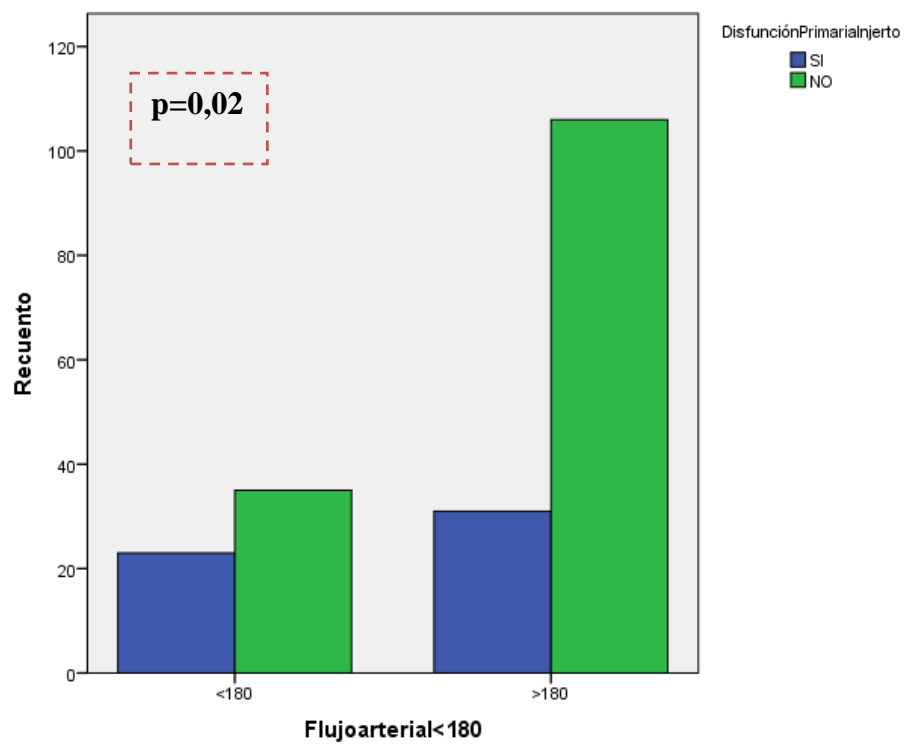


Figura 10

6.2.2 FLUJO PORTAL

La media de los flujos portales fue de 1.538,43 ml/min \pm 534,65 ml/min y un rango comprendido entre 200 y 3.500 ml/min.

Los porcentajes de participación del flujo portal en el flujo hepático total tuvieron una media de 84,75% \pm 7,56%, con un mínimo de 55 y un máximo de 96.

- Pacientes con DPI

La media de los flujos portales fue de 1.363,84 ml/min \pm 602,06 ml/min y un rango comprendido entre 20 y 750 ml/min. La mediana fue de 1.275 ml/min

- Paciente con no-DPI

La media de los flujos portales fue de 1.606,73 ml/min \pm 491,51 ml/min y un rango comprendido entre 500 y 3.500 ml/min. La mediana fue de 1.600 ml/min.

(Figura 11) (Anexo A).

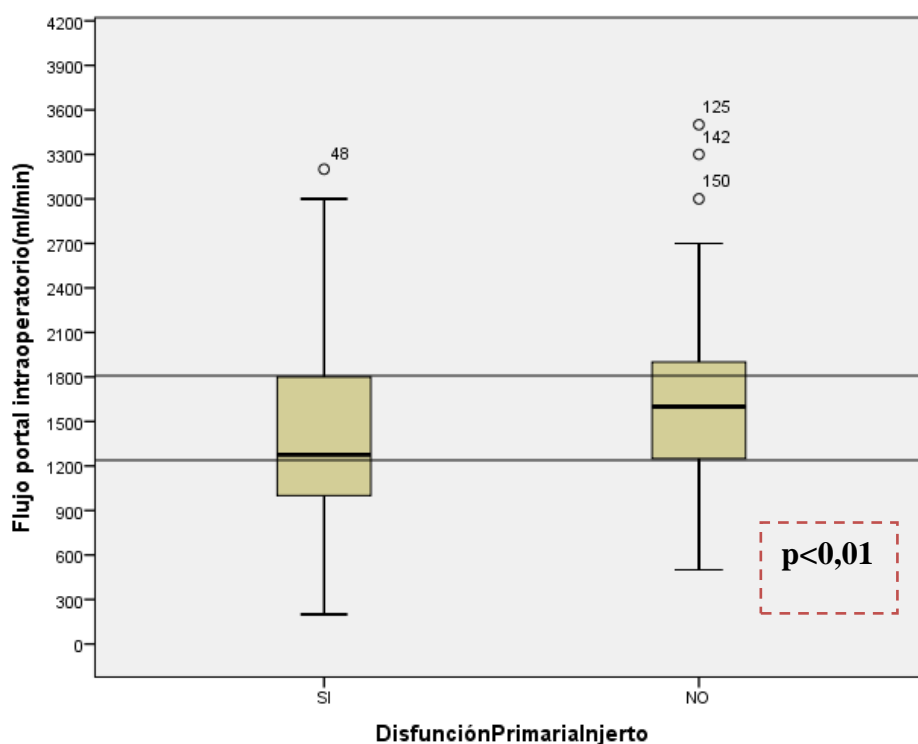


Figura 11

El análisis comparativo de los valores medios del flujo portal intraoperatorio mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 12) (Figura 11)

Variables	Grupo DPI	Grupo NO-DPI	p
Flujo portal intraoperatorio(ml/min)	1.363,84 ± 602,06	1.606,73 ±491,51	<0,01
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr(ml/min*100g)	88,31±42,56	106,00±37,53	<0,01

Tabla 12. Valores medios de flujo portal intraoperatorio y su relación con la Disfunción Primaria del Injerto

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE AL PUNTO DE CORTE

El análisis de los flujos portales se completa realizando los siguientes puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

Para el flujo portal intraoperatorio el valor fue de 1.200 ml/min, que parece ser el valor que mejor discrimina entre los pacientes que desarrollan DPI y los que no la desarrollan, y previamente utilizado por nuestro grupo.

6.2.2.1 Flujo portal de 1.200ml/min

Mediante la prueba de la X², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo portal intraoperatorio menor de 1.200 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 1.200 ml/min obteniéndose un valor de **p<0,01**. El odds ratio (OR) obtenido para flujo portal intraoperatorio fue de 2,84 (1,46–5,49), y el riesgo relativo (RR) de 2,04 (1,32–3,17), siendo estadísticamente significativos. (Figura 12) (Anexo A).

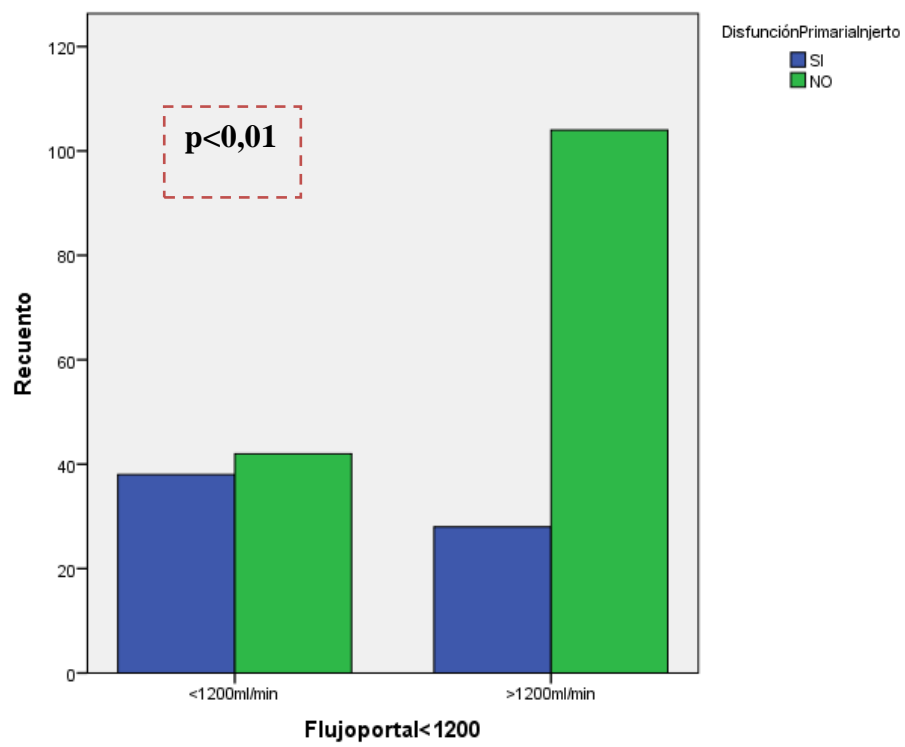


Figura 12

6.2.3 FLUJO HEPÁTICO TOTAL

La media de los flujos hepáticos totales fue de 1.801,30 ml/min \pm 562,72 ml/min y un rango comprendido entre 220 y 3.814 ml/min.

- Pacientes con DPI

La media de los flujos hepáticos totales fue de 1.591,81 ml/min \pm 631,07 ml/min y un rango comprendido entre 220 y 3350 ml/min. La mediana fue de 1.455 ml/min

- Paciente con no-DPI

La media de los flujos hepáticos totales fue de 1.883,28 ml/min \pm 513,15 ml/min y un rango comprendido entre 740 y 3814 ml/min. La mediana fue de 1.791ml/min. (Figura 13) (Anexo A).

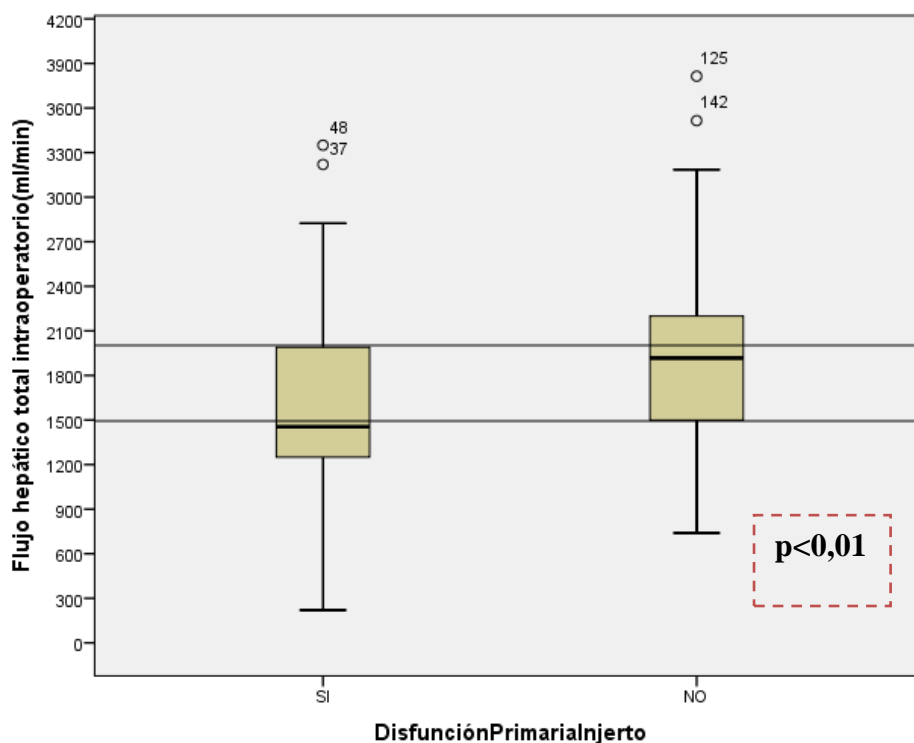


Figura 13

El análisis comparativo de los valores medios del flujo total intraoperatorio mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 13). (Figura 13).

Variables	Grupo DPI	Grupo NO-DPI	p
Flujo total intraoperatorio (ml/min)	1.591,81± 631,07	1.883,28±513,15	<0,01
Flujo hepático total / MHE donante *100 gr (ml/min*100g)	102,61±44,20	124,03±40,41	<0,01

Tabla 13. Valores medios de flujo total intraoperatorio y su relación con la Disfunción Primaria del Injerto.

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE A PUNTOS DE CORTE

El análisis de los flujos hepáticos totales se completa realizando los siguientes puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

Para el flujo portal intraoperatorio el valor fue de 1.500 ml/min, que parece ser el valor que mejor discrimina entre los dos grupos, y previamente utilizado por nuestro grupo.

6.2.3.1 Flujo hepático total de 1.500ml/min

Mediante la prueba de la Chi², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo hepático total intraoperatorio menor de 1500 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 1500 ml/min obteniéndose un valor de **p=0,01**.

El odds ratio (OR) obtenido fue de 3,05 (1,59 –5,88), y el riesgo relativo (RR) de 2,15 (1,39–3,35), siendo estadísticamente significativos. (Figura 14) (Anexo A)

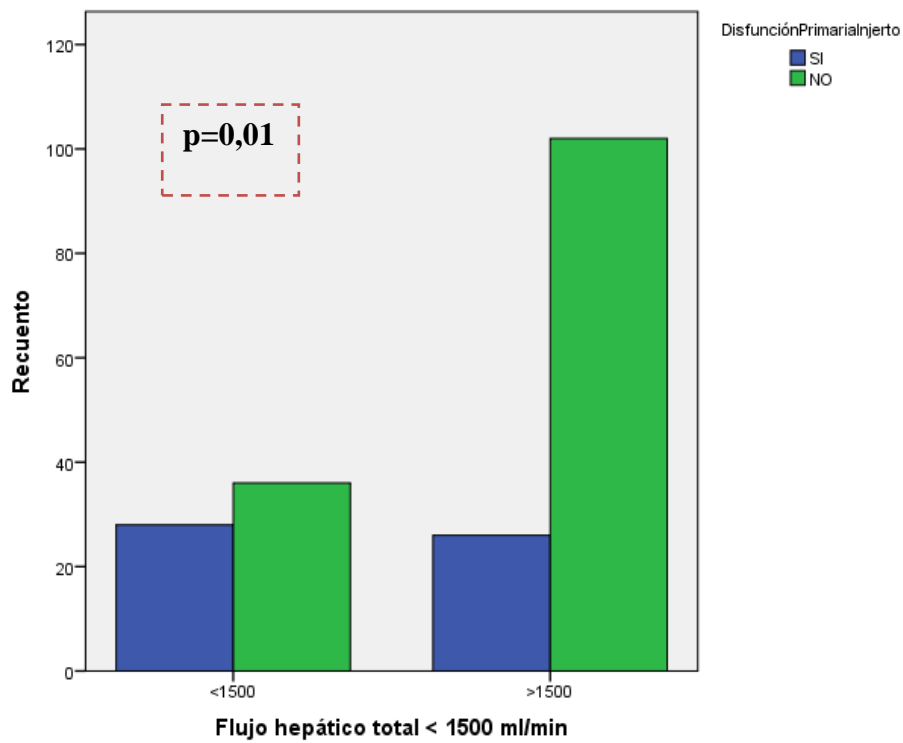


Figura 14

En la siguiente tabla, (Tabla 14) se muestra un resumen de los resultados obtenidos en la comparativa de los diferentes flujos intraoperatorios y su relación con la disfunción primaria del injerto. Quedan explicadas la media, la desviación típica, los valores máximos y mínimos y la mediana.

	Grupo con DPI	Grupo con No- DPI	p
Flujo arterial intraoperatorio (ml/min)	227,74 (±134,13) (20-750) 212,50	279,69 (±152,87) (80-850) 240	0,012
Flujo portal intraoperatorio (ml/min)	1.363,84 (± 602,06) (20 -750) 1.275	1.606,73 (± 491,51) (500-3.500) 1.600	0,001
Flujo total intraoperatorio (ml/min)	1.591,81 (± 631,07) (220-3.350) 1.455	1.883,28 (± 513,15) (740-3.814) 1.917	0,001

Tabla 14. Comparativa de flujos intraoperatorios y riesgo de disfunción primaria del injerto.

Variables	OR	p
Flujo arterial intraoperatorio < 180 ml/min	2,25 (1,16 – 4,35)	0,02
Flujo portal intraoperatorio < 1.200 ml/min	3,36 (1,83–6,16)	<0,01
Flujo hepático total intraoperatorio < 1500 ml/min	3,05 (1,59 –5,88)	<0,01

Tabla 15 .Riesgo de disfunción en base a puntos de corte basados en flujos hepáticos intraoperatorios

6.3 FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA

Se calculó la masa estimada de los injertos y la relación de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios por cada 100 gramos de tejido hepático estimado analizando su implicación en el desarrollo de disfunción primaria del injerto.

Se evaluaron las siguientes variables para determinar el peso estimado del injerto según la fórmula previamente descrita.

Variables	Grupo con DPI	Grupo con NO-DPI	p
Peso donante (kg)	75,39±12,06	74,58±14,18	0,59
Peso receptor (kg)	75,21±11,74	76,84±14,41	0,58
Peso donante/Peso receptor	1,02±0,21	0,99±0,21	0,34
IMC donante (kg/m ²)	26,84±3,64	26,61±4,14	0,28
IMC receptor (kg/m ²)	26,59±3,08	26,82±4,25	0,91
ASC donante (m ²)	1,87±0,19	1,86±0,21	0,47
ASC receptor (m ²)	1,87±0,18	1,89±0,21	0,52
MHE donante (g)	1.573,52±240,00	1.563,91±269,80	0,47
MHE receptor (g)	1.579,06±230,46	1.604,11±257,99	0,52
MHE donante/MHE receptor	1,02±0,20	0,99±0,18	0,36

Tabla 16. Variables en relación a medidas antropométricas de receptor y donante y su relación con la disfunción primaria del injerto.

6.3.1 FLUJO ARTERIAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA ESTIMADA.

- Pacientes con DPI

La media de los flujos arteriales ponderado al peso estimado del injerto por 100gramos de masa fue de 14,29 ml/min*100g ± 7,50 ml/min*100g y un rango

comprendido entre 13,04 y 44 ml/min*100g. La mediana fue de 13,04 ml/min*100g.

- Paciente con no-DPI

La media de los flujos arteriales ponderado al peso estimado del injerto por 100 gramos fue de 17,95 ml/min*100g \pm 7,90 ml/min*100g y un rango comprendido entre 3,89 y 64,20 ml/min*100g. La mediana fue de 15,39 ml/min*100g.

(Figura 15) (Anexo A).

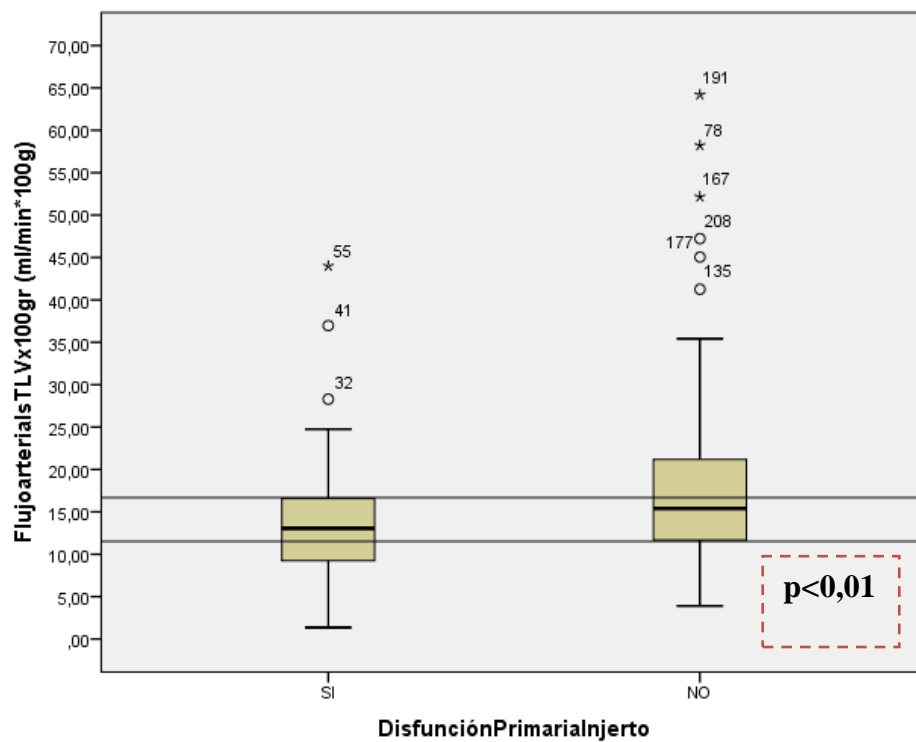


Figura 15

El análisis comparativo de los valores medios del flujo hepático arterial intraoperatorio por masa hepática estimada del injerto mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 11). (Figura 15).

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE A PUNTOS DE CORTE

El análisis de los flujos arteriales por 100 gramos de masa hepática estimada se completa realizando los siguientes puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

Para el flujo arterial por 100 gramos de masa hepática estimada el valor fue de 13 ml/min*100g, que parece ser el valor que mejor discrimina entre los dos grupos y que coincide con la mediana de grupo que desarrolla DPI.

6.3.1.1 Flujo arterial intraoperatorio por 100 gramos de masa hepática estimada de 13 ml/min

Mediante la prueba de la Chi², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio por 100 gramos por masa hepática estimada menores de 13ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 13 ml/min*100g obteniéndose un valor de $p=0,086$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 1,74 (0,92 – 3,30), y el riesgo relativo (RR) de 1,48 (0,95 – 2,33), no siendo estadísticamente significativos. (Figura 16) (Anexo A).

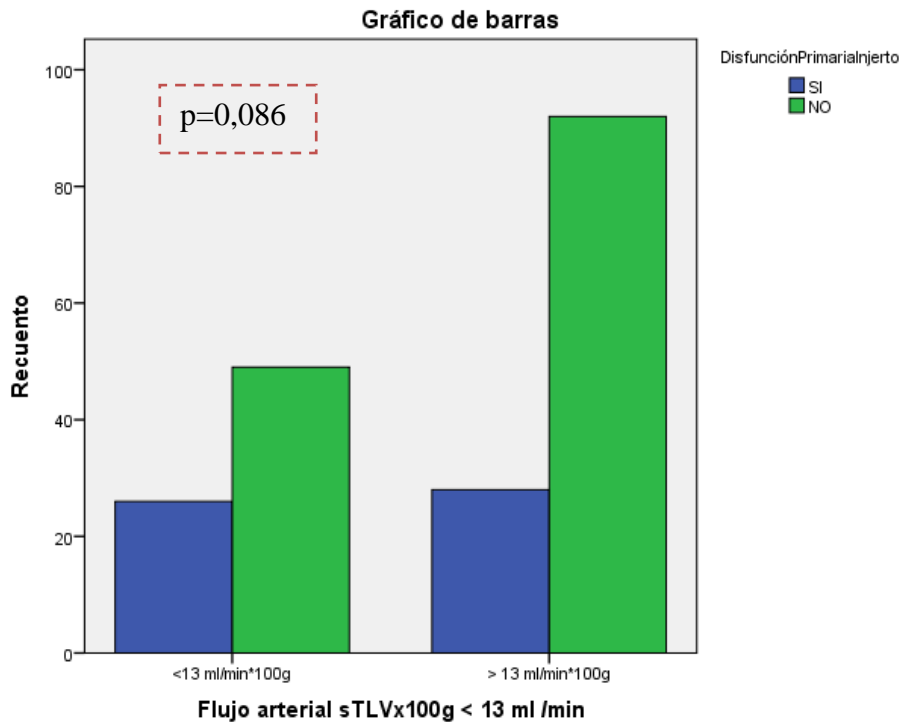


Figura 16

6.3.2 FLUJO PORTAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA

- Pacientes con DPI

La media de los flujos portales por 100 gramos de masa hepática estimada fue de $88,31 \text{ ml/min*100g} \pm 42,56 \text{ ml/min*100g}$ y un rango comprendido entre 13,67 y 197,12 ml/min*100g. La mediana fue de 76,84 ml/min*100g.

- Paciente con no-DPI

La media de los flujos portales por 100 gramos de masa hepática estimada fue de $106 \text{ ml/min*100g} \pm 37,53 \text{ ml/min*100g}$ y un rango comprendido entre 25,41 y 236,11 ml/min*100g. La mediana fue de 105,11 ml/min*100g. (Figura 17) (Anexo A).

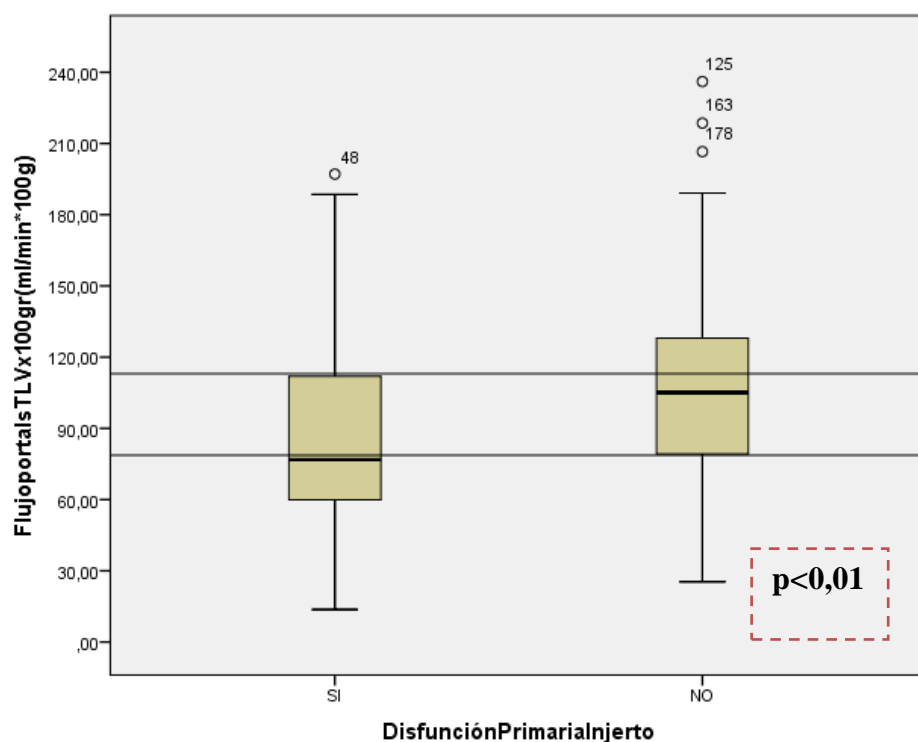


Figura 17

El análisis comparativo de los valores medios del flujo portal intraoperatorio por masa hepática estimada del injerto mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 12). (Figura 17).

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE A PUNTO DE CORTE

El análisis de los flujos portales por 100 gramos de masa hepática estimada se completa realizando los siguientes puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

Para el flujo portal por 100 gramos de masa hepática estimada el valor fue de 76,84 ml/min*100g, que parece ser el valor que mejor discrimina entre los dos grupos y que coincide con el valor de la mediana de los pacientes que desarrollan DPI.

6.3.2.2 Flujo portal intraoperatorio por masa estimada del injerto por 100 gramos < 76,84 ml/min*100g

Mediante la prueba de la Chi², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo portal por 100 gramos por peso estimado del injerto intraoperatorio menor de 76,84 ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 76,84 ml/min*100g obteniéndose un valor de **p<0,01**. El odds ratio (OR) obtenido para flujo portal intraoperatorio por peso estimado del injerto fue de 3,18 (1,64–6,6), y el riesgo relativo (RR) de 2,2 (1,42–3,4), siendo estadísticamente significativos. (Figura 18) (Anexo A).

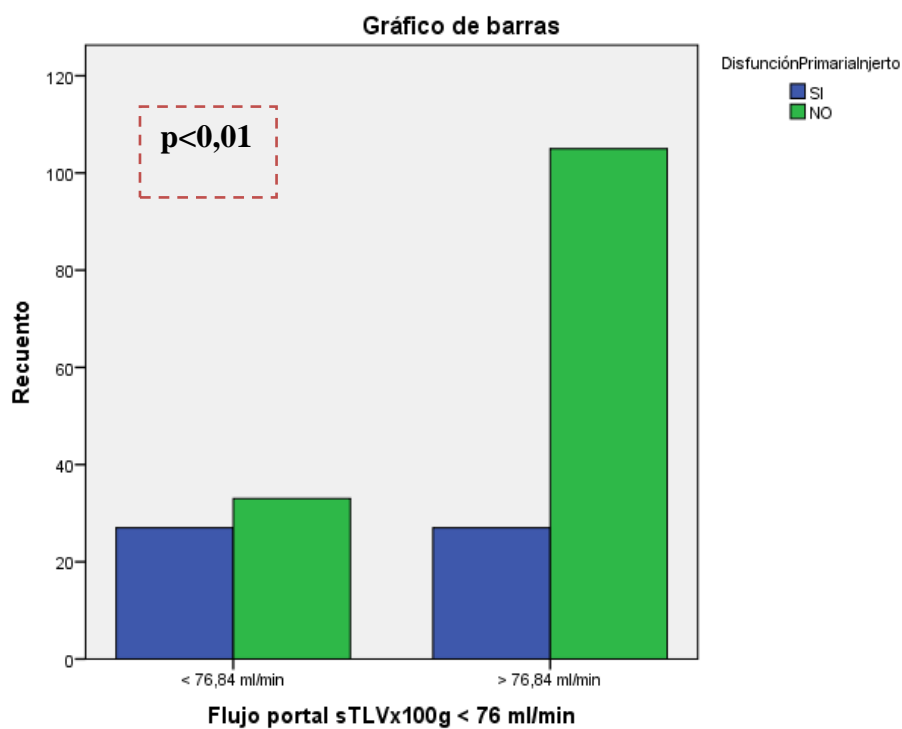


Figura 18

6.3.3. FLUJO HEPÁTICO TOTAL INTRAOPERATORIO POR 100 GRAMOS DE MASA HEPÁTICA ESTIMADA

- Pacientes con DPI

La media de los flujo hepáticos totales por 100 gramos de masa hepática estimada del injerto por fue de $102,61 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g} \pm 44,2 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ y un rango comprendido entre 15,04 y 213,02 $\text{ml/min} \cdot 100\text{g}$. La mediana fue de 95,58 $\text{ml/min} \cdot 100\text{g}$.

- Paciente con no-DPI

La media de los flujo hepáticos totales por 100 gramos de masa hepática estimada del injerto fue de $124,03 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g} \pm 40,41 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ y un rango comprendido entre 40,66 y 257,29 $\text{ml/min} \cdot 100\text{g}$. La mediana fue de 121,99 $\text{ml/min} \cdot 100\text{g}$. (Figura 19) (Anexo A).

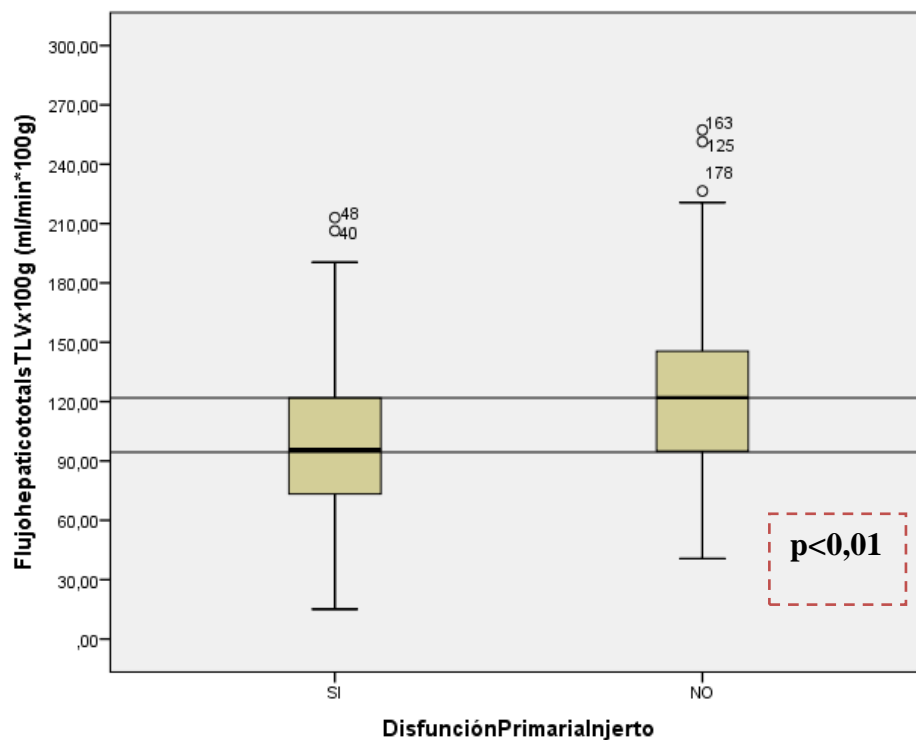


Figura 19

El análisis comparativo de los valores medios del flujo hepático arterial intraoperatorio por masa hepática estimada del injerto mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,01. (Tabla 13). (Figura 19).

RIESGO DE DISFUNCIÓN EN BASE A PUNTOS DE CORTE

El análisis de los flujos hepáticos totales por 100 gramos de masa hepática estimada se completa realizando los siguientes puntos de corte para comparar los grupos que desarrollan o no disfunción primaria del injerto.

Para el flujo portal por 100 gramos de masa hepática estimada el valor fue de 95,58 ml/min*100g, que parece ser el valor que mejor discrimina entre los dos grupos, y que coincide con el valor de la mediana del grupo que desarrolla DPI.

6.3.3.2 Flujo hepático total intraoperatorio por masa estimada del injerto por 100 gramos < 95,58 ml/min*100g

Mediante la prueba de la Chi², se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo hepático total intraoperatorio por 100 gramos de peso estimado del injerto de 95,58 ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 95,58 ml/min*100g obteniéndose un valor de **p<0,01**. El odds ratio (OR) obtenido para flujo hepático total intraoperatorio por peso estimado del injerto fue de 2,94 (1,53–5,68), y el riesgo relativo (RR) de 2,10 (1,35–3,25), siendo estadísticamente significativos. (Figura 20) (Anexo A).

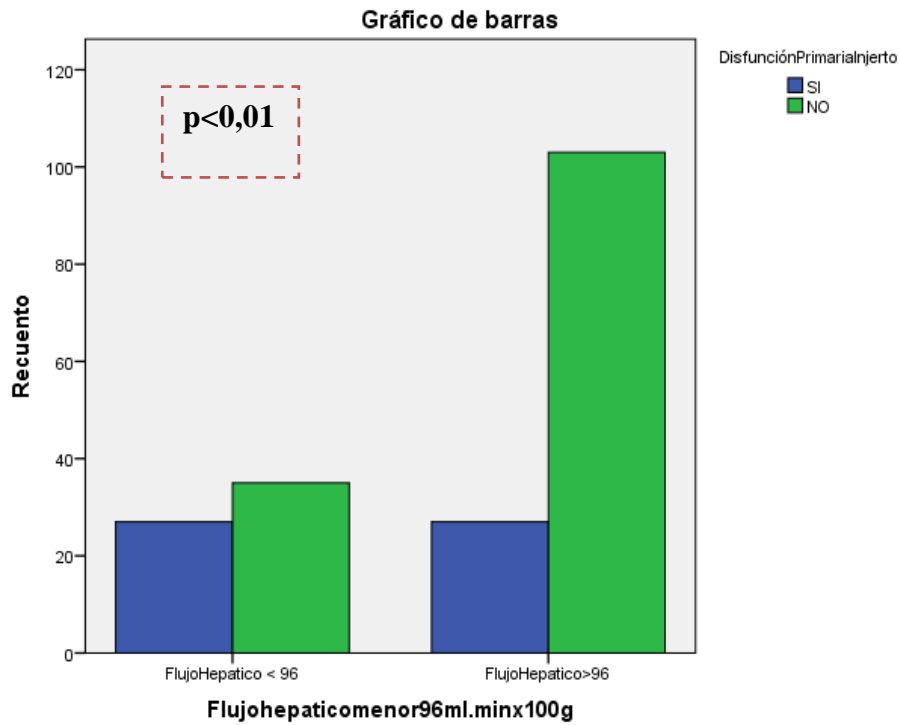


Figura 20

En la siguiente tabla, se muestra un resumen de los resultados obtenidos en la comparativa de los diferentes flujos hepáticos intraoperatorios por 100 gramos de peso estimado del injerto y su relación con la disfunción primaria del injerto. Quedan explicadas la media, la desviación típica, los valores máximos y mínimos y la mediana.

	Grupo DPI	Grupo No-DPI	p
Flujo arterial intraoperatorio/ MHE donante* 100gr(ml/min*100g)	14,29 (± 7,5) (13,04-197,12) 13,04	17,95 (±7,9) (3,89-64,20) 15,39	<0,01
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr(ml/min*100g)	88,31 (± 42,56) (13,67-44) 76,84	106 (± 337,5) (25,41-236,11) 105,11	<0,01
Flujo Hepático total intraoperatorio/ MHE donante* 100gr(ml/min*100g)	102,61 (± 40,41) (44,66-257,29) 95,58	124,03 (± 44,2) (15,04 -213,02) 121,99	<0,01

Tabla 17. Comparativa de flujos hepáticos intraoperatorios por 100 gramos de masa hepática estimada y riesgo de disfunción primaria del injerto.

Variables	OR	p
Flujo arterial intraoperatorio /MHE donante*100gramos < 13,04 ml/min*100g	1,74 (0,92 – 3,30)	0,09
Flujo portal intraoperatorio /MHE donante*100gramos < 76,84 ml/min*100g	3,18 (1,64 – 6,60)	<0,01
Flujo hepático total intraoperatorio /MHE donante*100gramos < 95,56 ml/min*100g	2,94 (1,53 – 5,68)	<0,01

Tabla 18. Riesgo de disfunción en base a puntos de corte basados en flujos hepáticos intraoperatorios por peso estimado del injerto * 100gramos.

6.4 DONOR RISK INDEX Y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO Y LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA INTRAOPERATORIA

Disfunción primaria del injerto

El DRI fue analizado en todos los pacientes incluidos en el estudio. La media de los valores del DRI fue de $1,58 \pm 0,31$ con un valor máximo de 2,02 y un valor mínimo de 0,92. La mediana de DRI analizada fue de 1,66.

- Pacientes con DPI

La media de DRI fue de 1,61 y un rango comprendido entre 0,96 y 2,01. La mediana fue de 1,65.

- Paciente con no-DPI

La media de DRI fue de 1,57 y un rango comprendido entre 0,92 y 2,02. La mediana fue de 1,67. (Figura 21) (Anexo B).

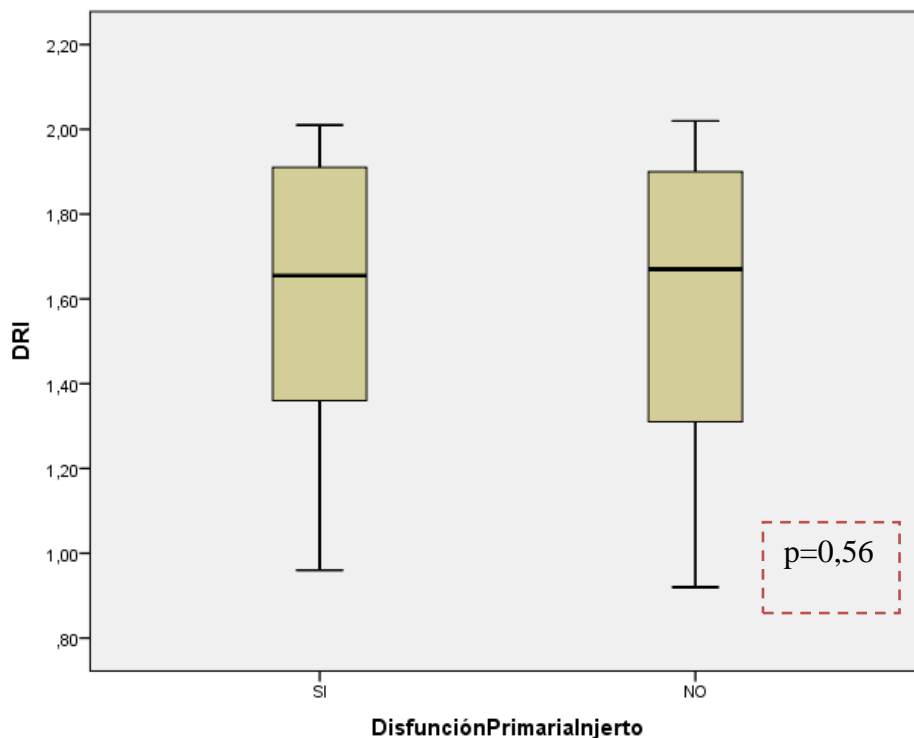


Figura 21. DRI y disfunción primaria del injerto.

El análisis comparativo de los valores medios del DRI no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un nivel de significación menor al 0,56. (Figura 21).

El punto de corte elegido para el Donor Risk Index y que coincide como índice de riesgo para complicaciones del injerto y modificaciones en la supervivencia en la literatura es de DRI 1.70.

El 47,70 % de los pacientes (93) tuvieron un DRI > 1,70. El 52,30 % de los pacientes (102) tuvieron un DRI < 1,70. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de disfunción primaria del injerto entre los pacientes que recibieron un injerto con DRI elevado y los que no lo tuvieron. De los 54 pacientes que desarrollaron DPI, 25 tuvieron un DRI > 1,70 y 29 un DRI < 1,70.

Variables	DRI>1,70	DRI<1,70	p
Flujo arterial (ml/min)	234,2±121,35	287,24±156,84	0,02
Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr (ml/min*100g)	15,1±7,82	18,52±10,47	0,02
Flujo portal (ml/min)	1.518,79±583,87	1.556,79±487,25	0,48
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr (ml/min*100g)	99,14±40,06	102,76±39,49	0,58
Flujo hepático total (ml/min)	1.753,86±606,59	1.844±518,34	0,25
Flujo hepático total / MHE donante *100 gr(ml/min*100g)	114,4±41,82	121,33±43,08	0,38

Tabla 19. Relación de los flujo hepáticos medidos intraoperatoriamente con los niveles de IRD.

Hemodinámica hepática intraoperatoria

- Flujo arterial

- Puntos de corte arteriales de disfunción primaria del injerto

Flujo arterial de 180ml/min

Mediante la prueba de la χ^2 , se compararon los casos de $\text{DRI} > 1,70$ entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio menor de 180ml/min y los que tuvieron uno mayor de 180ml/min obteniéndose un valor de **$p=0,049$** . El odds ratio (OR) obtenido para flujo arterial intraoperatorio fue de 1,87 (1,01 – 3,50), y el riesgo relativo (RR) de 1,75 (1,36–1,82), siendo estadísticamente significativos. (Figura 22) (Anexo B).

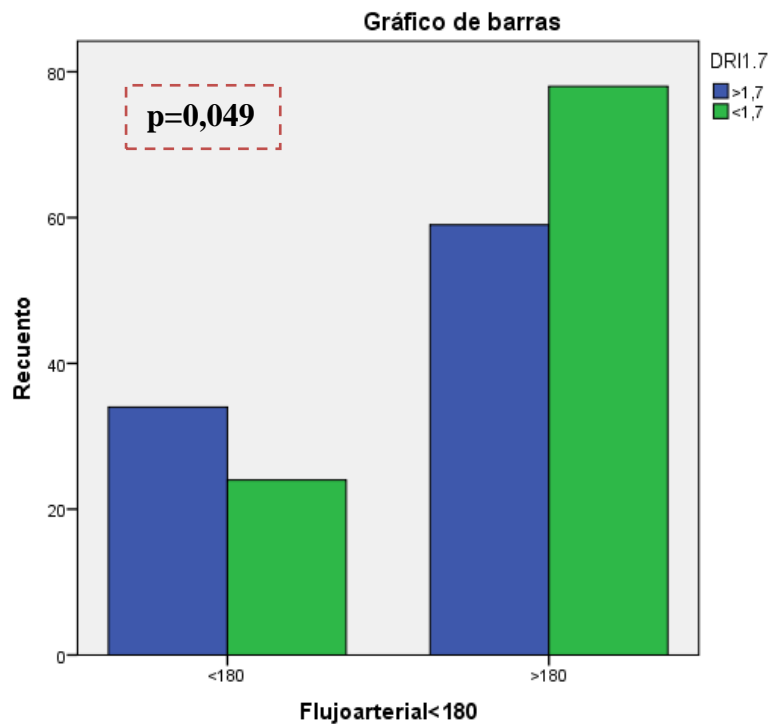


Figura 22

- **Ponderado por masa hepática estimada**

- **6.3.1.1 Flujo arterial intraoperatorio por 100 gramos de masa hepática estimada de 13 ml/min**

- Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de $DRI > 1,70$ entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio por 100 gramos de masa hepática estimado del injerto menores de $13 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ y los que tuvieron uno mayor de $13 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ obteniéndose un valor de **$p < 0,01$** . El odds ratio (OR) obtenido fue de 2,25 (1,25 – 4,05), y el riesgo relativo (RR) de 1,50 (1,13 – 2,00), siendo estadísticamente significativos. (Figura 23) (Anexo B).

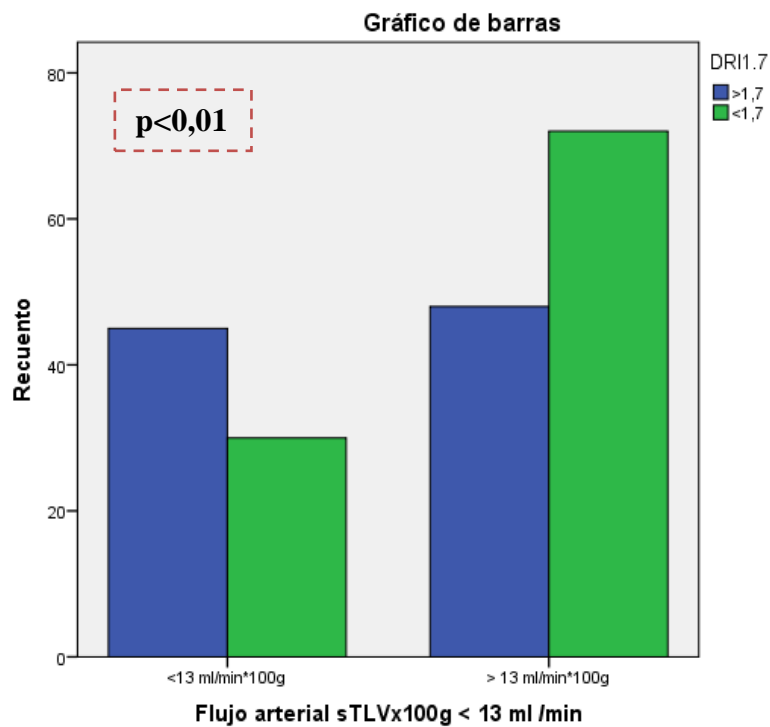


Figura 23

6.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

Análisis univariante.

Las variables estudiadas se agruparon en cinco categorías: donante, receptor, preservación, intraoperatorias y postoperatorias. Las variables numéricas se expresaron como medias. Siempre que se cumpliesen requisitos de normalidad (Kolmogorov. Smirnov) el análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias por el test de la t-Student, en el caso contrario se utilizaron test no paramétricos, considerando significativos valores de $p < 0,05$. Las variables categóricas se contrastaron con el test de la X^2 , considerando valores significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95%. (Anexo A)

Variables	DPI	NO-DPI	P
Flujo arterial intraoperatorio	227,74 \pm 134,13	279,67 \pm 152,87	0,01
Flujo portal intraoperatorio	1.363,84 \pm 602,06	1.606,73 \pm 491,51	<0,01
Flujo total intraoperatorio	1.591,81 \pm 631,07	1.883,28 \pm 513,15	<0,01
Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr	14,29 \pm 7,50	17,95 \pm 9,90	<0,01
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr	88,31 \pm 42,56	106,00 \pm 37,53	<0,01
Flujo hepático total / MHE donante*100 gr	102,61 \pm 44,20	124,03 \pm 40,41	<0,01

Tabla 20. Resumen de análisis univariante de variables cuantitativas para desarrollo de disfunción primaria del injerto

Variables	Grupo DPI	Grupo no-DPI	p
MELD	15,11±6,86	15,37±6,83	0,73
MELD-Na	17,49±7,57	17,71±7,66	0,99
Tiempo de isquemia fría (min)	525,74±153,03	464,94±142,52	0,01
Tiempo de isquemia total (min)	584,17±154,18	520,53±139,15	0,01
Fibrinógeno intraoperatorio (gramos)	1,86±1,77	1,44±1,82	0,04
Necesidad de ventilación mecánica (horas)	79,40±141,85	41,51±113,23	0,02
Estancia de UCI (días)	6,42±6,50	4,36±5,04	<0,01
Estancia hospitalaria (días)	35,67±28,08	26,18±18,24	<0,01
Unidades de plasma postoperatorio(unidades)	1,98±2,76	1,18±2,17	0,03
ALT del donante (UI/L)	48,64±53,36	38,97±51,51	0,04

Tabla 21 Resumen de análisis univariante de variables cuantitativas para desarrollo de disfunción primaria del injerto

Variables	OR	p
Flujo arterial intraoperatorio <180ml/min	2,25 (1,16 – 4,35)	0,02
Flujo portal intraoperatorio < 1200ml/min	3,36 (1,83 – 6,16)	<0,01
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante < 76,84 ml/min*100g	3,18 (1,64 – 6,6)	<0,01
Flujo hepático total intraoperatorio < 1500 ml/min	3,05 (1,59 – 5,88)	0,01
Flujo hepático total intraoperatorio /MHE donante*100gramos < 95,56 ml/min*100g	2,94 (1,53 – 5,68)	<0,01
Tiempo de isquemia total > 610 min	2,12 (1,16 – 3,86)	0,01

Tabla 22. Resumen análisis univariante de variables cualitativas para desarrollo de disfunción primaria del injerto.

Análisis multivariante

El análisis multivariante se realizó con el método de regresión logística binaria usando como variable dependiente el desarrollo de disfunción primaria del injerto. Las variables independientes fueron todas aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante y aquellas que consideramos que tienen significación en la clínica, siendo evaluadas:

En un primer paso, mediante el algoritmo “introducir”, se excluyeron todas las variables que tuviesen un error estándar muy elevado. El segundo paso consistió en un análisis de las variables restantes utilizando el algoritmo “backward”.

Algoritmo introducir

	p.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Isquemia Fría (min)	0,005	0,996	0,994	0,999
Flujo Arterial Intraoperatorio (ml/min)	0,111	1,002	0,999	1,005
Flujo Portal Intraoperatorio (ml/min)	0,002	1,001	1	1,002
Edad Donante (años)	0,138	0,965	0,92	1,012
DRI	0,273	4,393	0,311	62,04
MELD	0,5	0,982	0,93	1,036

Tabla 23. Análisis multivariante para variables cuantitativas

Algoritmo introducir para variables basadas en puntos de corte

	p.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
DRI >1.7(1)	,299	,695	,350	1,380
Flujo arterial <180 ml/min	,015	2,411	1,186	4,899
Flujo portal < 1200 ml/min	,002	2,886	1,453	5,736
Isquemia total > 610 min	,019	2,313	1,151	4,649

Tabla 24. Análisis multivariante para variables independientes.

El análisis multivariante muestra que el flujo arterial intraoperatorio, el flujo portal intraoperatorio y el tiempo de isquemia predicen disfunción primaria del injerto con significación estadística. Se utilizaron los puntos de corte utilizados en el análisis univariante y que fueron predictivos de disfunción primaria del injerto y se analizó la curva ROC para diferentes modelos.

Modelos predictivos de disfunción. Algoritmo: Wald

1.- Modelo con flujos hepáticos intraoperatorios y tiempos de isquemia

	p.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Isquemia Fría	,008	,997	,994	,999
Flujo Arterial Intraoperatorio	,088	1,002	1,000	1,005
Flujo Portal Intraoperatorio	,002	1,001	1,000	1,002

Tabla 25. Análisis multivariante para variables independientes.

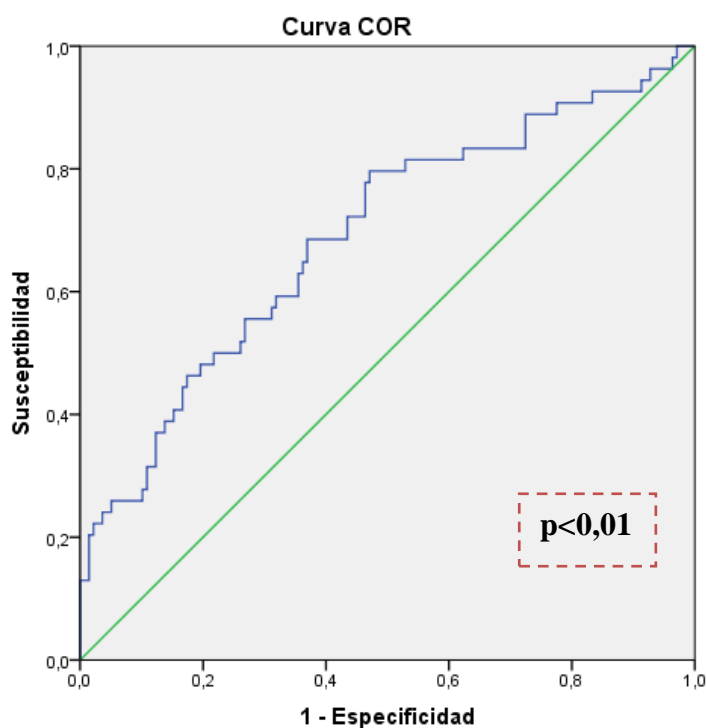


Figura 24. Curva ROC para el modelo anterior

Área	Error típ. ^a	p	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,690	,044	,000	,603	,777

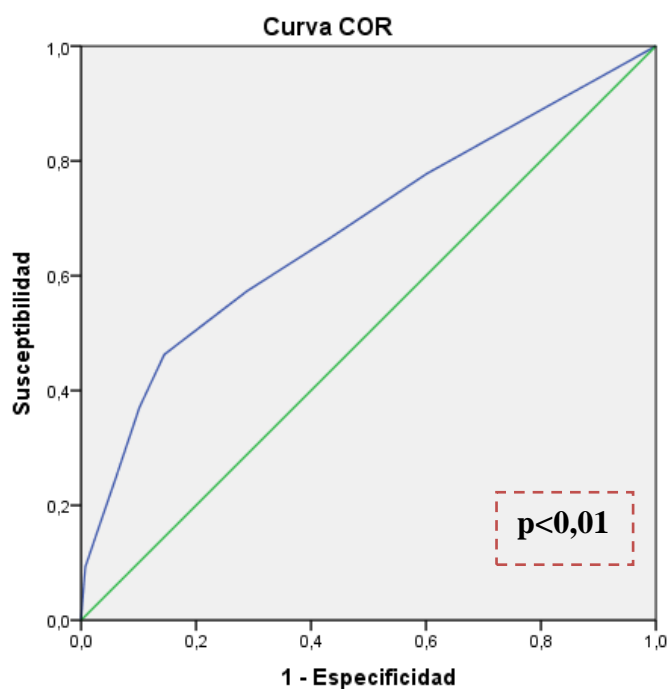
Tabla 26. AUC para el modelo anterior

2.- Modelo con valores de corte de flujos hepáticos intraoperatorios y tiempo de isquemia fría.

	p.	OR	I.C. 95	
			Inferior	Superior
Flujo arterial < 180 ml/min	,022	2,257	1,127	4,518
Flujo portal < 1200 ml/min	,003	2,807	1,420	5,546
Isquemia total < 610 min	,022	2,245	1,123	4,487
Constante	,065	,449		

Tabla 27. Análisis multivariante para variables independientes.

Curvas ROC para modelo anterior.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 25

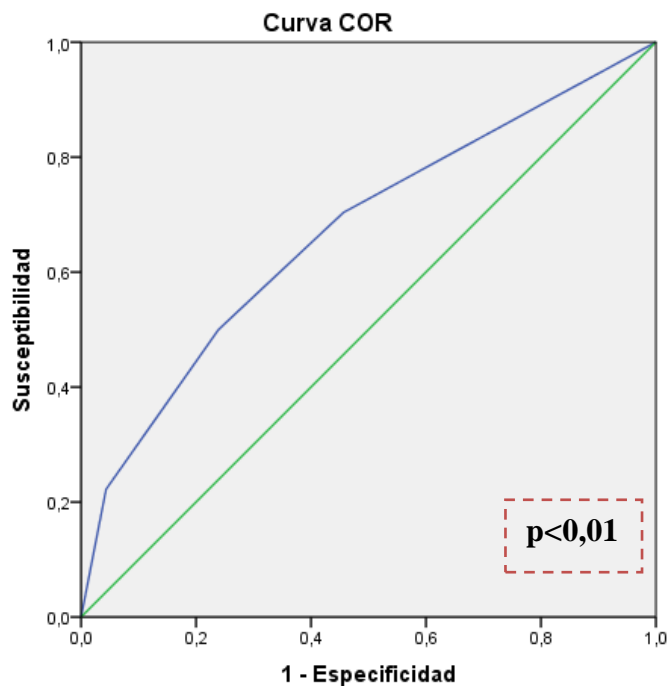
Área	Error típ. ^a	p	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,680	,046	,000	,590	,770

Tabla 28. Área bajo la curva para el modelo anterior

3.- Modelo multivariante para, Isquemia total > 610 min y Flujo portal MHEx100gr < 76,84 ml/minx100gr

	P	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Flujo portal MHE x100g < 76, 84 ml/minx100g	,000	3,336	1,696	6,559
Isquemia Total > 610 min	,021	2,256	1,133	4,492

Tabla 29. Análisis para variables independientes



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 26

Área	Error típ. ^a	p	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,669	,045	,000	,581	,758

Tabla 30. Área bajo la curva para el modelo anterior.

6.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

6.6.1 ANÁLISIS GLOBAL

De los 188 pacientes en el estudio, en 48 de ellos murieron durante el periodo de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 39 meses, con un seguimiento máximo de 80 meses. La mediana de supervivencia del paciente fue de 40 meses, con una supervivencia mínima de 0 meses y una máxima de 80 meses.

La probabilidad de pérdida del injerto a los 7 días y 30 días fue del 1,5%, 3,6%

6.6.1.1 Supervivencia y disfunción primaria del injerto

La media de supervivencia del grupo que presentó disfunción primaria del injerto fue de 56,47 meses (IC 95%: 47,76- 65,17) y del grupo sin disfunción primaria del injerto fue de 64,55 meses (IC 95%: 59,79-69,31).

La probabilidad de pérdida del injerto a los 30 días y 6 meses de los pacientes que desarrollaron DPI fue de 11,5% y 25,90%. Entre los que no se produjo DPI fue del 0,7% y 11,30%, a 30 días y a 6 meses.

El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con un valor de $p=0,18$. (Figura 27)(Anexo C).

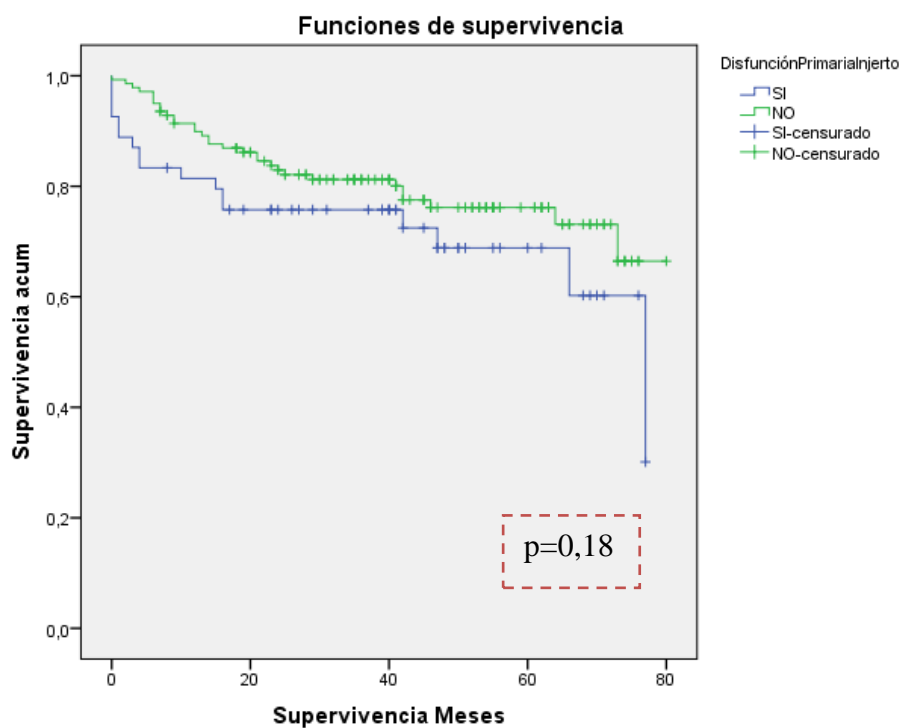


Figura 27. Curva de Supervivencia según Disfunción Primaria del Injerto

6.6.2 FLUJOS VASCULARES Y SUPERVIVENCIA

Se utilizaron los puntos de corte previamente marcados para el análisis de la disfunción primaria de injerto para realizar el análisis de supervivencia a 30 días y a 6 meses.

6.6.2.1 FLUJOS ARTERIALES

6.6.2.1.1 Supervivencia global y flujo arterial – 180ml/min

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo arterial menor de 180 ml /min fue de 53,71 meses (IC 95%: 44,97 – 62,45). Aquellos con un flujo arterial mayor de 180 ml /min la supervivencia global fue de 65,36 meses (IC 95%: 60,53 – 70,18).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,051$. (Figura 28) (Anexo C).

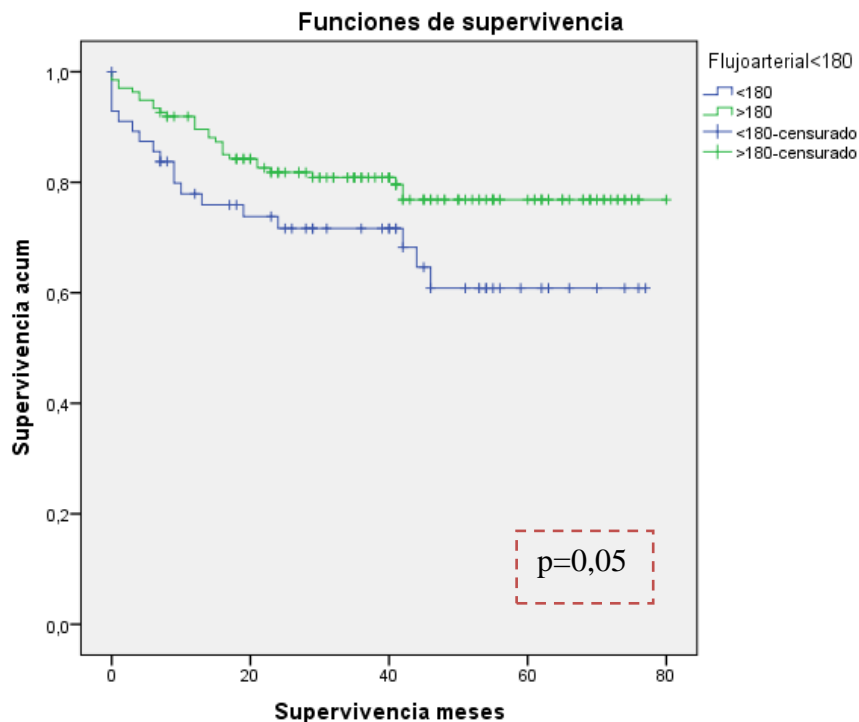


Figura 28. Curva de supervivencia global y flujo arterial de 180 ml/min.

Los valores medios de flujo arterial entre los pacientes que fallecieron a los 30 días y a los 6 meses fueron:

Variables	30 días			6 meses		
	Muertos	Vivos	p	Muertos	Vivos	p
Flujo arterial (ml/min)	159,29± 97,31	269,23± 149,78	0,04	245,23± 162,36	268,93± 147,22	0,19

Tabla 31. Valores medios del Flujo arterial (ml/min).

Flujo arterial < 180ml/min	30 días	6 meses
< 180 ml/min	8,6%	25,9%
>180 ml/min	1,5%	10,9%

Tabla 32. Probabilidad de muerte flujo arterial < 180 ml/min.

- **6.6.2.1.1.1 Supervivencia a 30 días.**

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,02**. (Figura 29) (Anexo C).

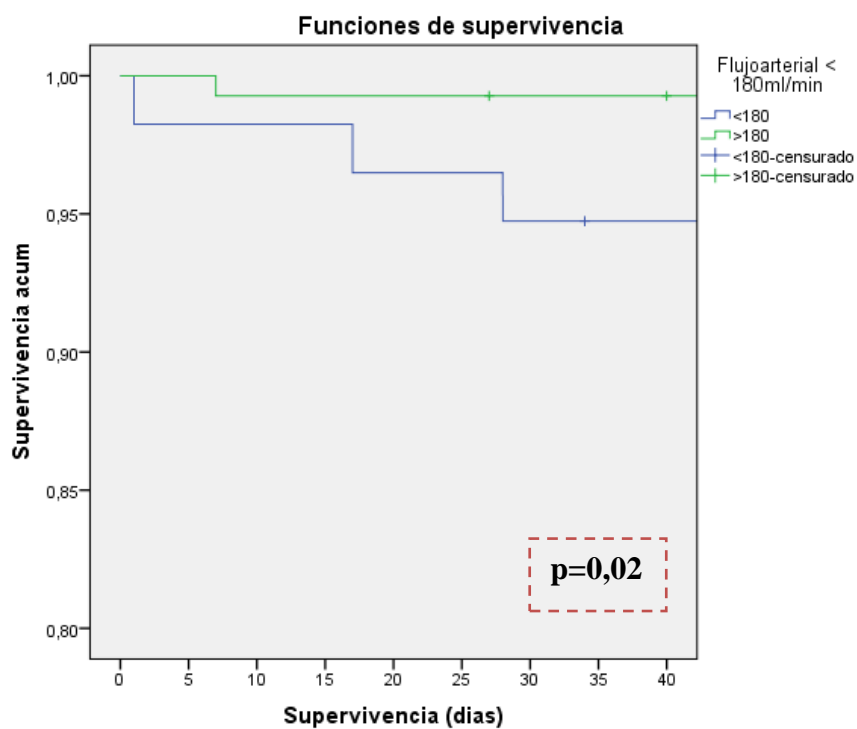


Figura 29. Curva de supervivencia a 30 días y flujo arterial de 180 ml/min.

- **6.6.2.1.1.2 Supervivencia a 6 meses.**

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,01**. (Figura 30) (Anexo C).

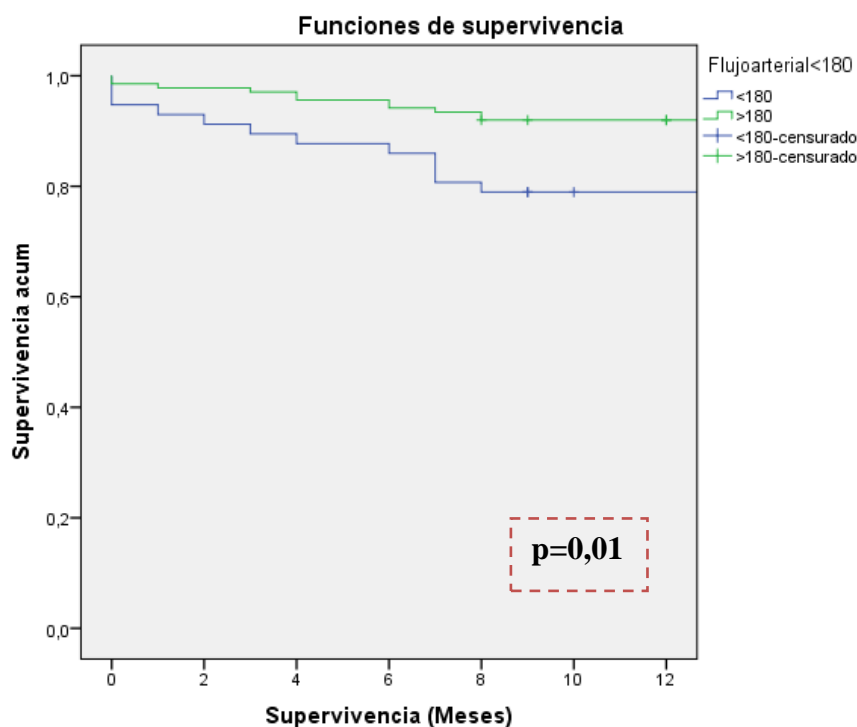


Figura 30. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo arterial <180 ml/min.

	30 días		6 meses	
	<180ml/min	>180ml/min	<180ml/min	>180ml/min
DPI	18,2%	6,7%	34,8%	20%
No-DPI	2,9%	0%	19,4%	8,5%

Tabla 33. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo arterial < 180ml/min.

6.6.2.1.2 Supervivencia global y flujo arterial ponderado a masa estimada del injerto < 13ml/min*100g

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo arterial menor de 13 ml /min*100g fue de 57,91 meses (IC 95%: 50,84 – 64,98). Aquellos con un flujo arterial mayor de 13 ml /min*100g la supervivencia global fue de 64,19 meses (IC 95%: 58,82 – 69,56).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,39$.

Flujo arterial/MHE donante < 13ml/min*100g	30 días	6 meses
< 13 ml/min*100g	5,3%	17,3%
>13 ml/min*100g	2,5%	14,2%

Tabla 34. Probabilidad de muerte flujo arterial ponderado a masa estimada del injerto < 13 ml/min * 100g.

- 6.6.2.1.3.1 Supervivencia a 30 días.

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,29$. (Figura 31)

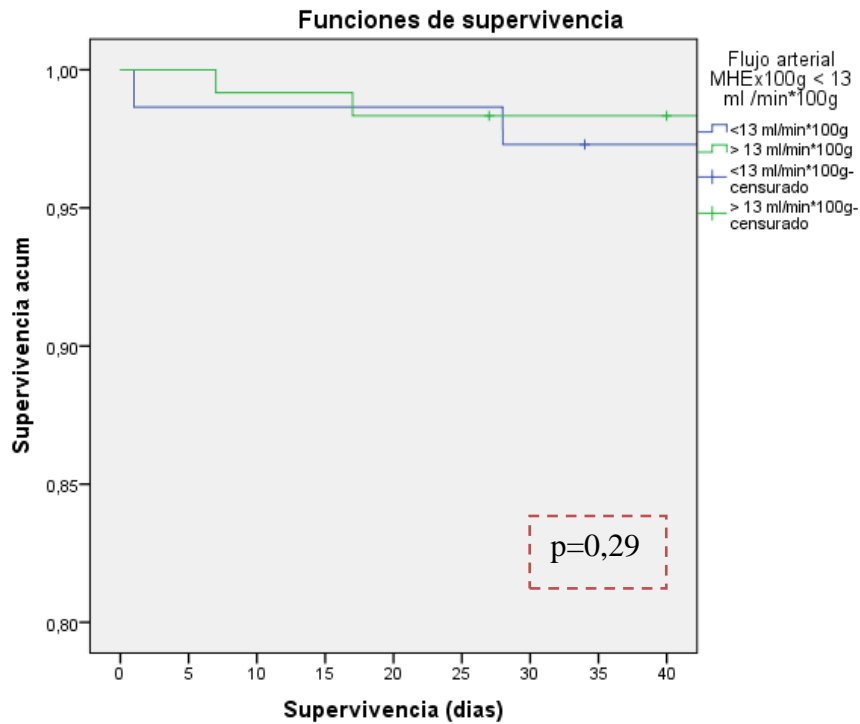


Figura 31 .Curva de supervivencia a 30 días y flujo arterial ponderado a masa estimada del injerto * 100g de 13ml/min * 100g.

- 6.7.2.1.3.2 Supervivencia a 6 meses

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,552$. (Figura 32)

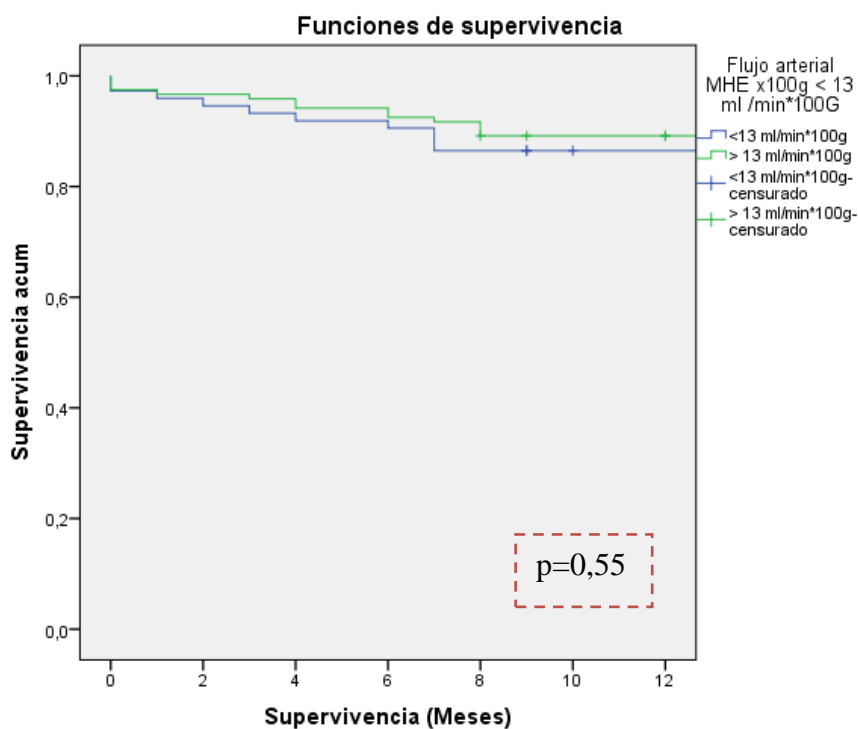


Figura 32. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo arterial masa hepática estimada del donante por $100g < 13ml/min*100g$.

	30días		6 meses	
	<13ml/min*100g	>13ml/min*100g	<13ml/min*100g	>13ml/min*100g
DPI	16%	7,4%	30,8%	21,4%
No-DPI	0%	1,1%	10,2%	12%

Tabla 35. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo arterial / MHE del injerto*100g < 13ml/min*100g.

6.6.2.2 FLUJO PORTAL

6.6.2.1. Supervivencia global y flujo portal – 1200ml/min

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo portal menor de 1200 ml /min fue de 54,33 meses (IC 95%: 46,45 – 62,21). Aquellos con un flujo portal mayor de 1200 ml /min la supervivencia global fue de 65,79 meses (IC 95%: 60,91 – 70,68). El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier mostró diferencias estadísticamente significativas, **p= 0,02** (Figura 33). (Anexo C).

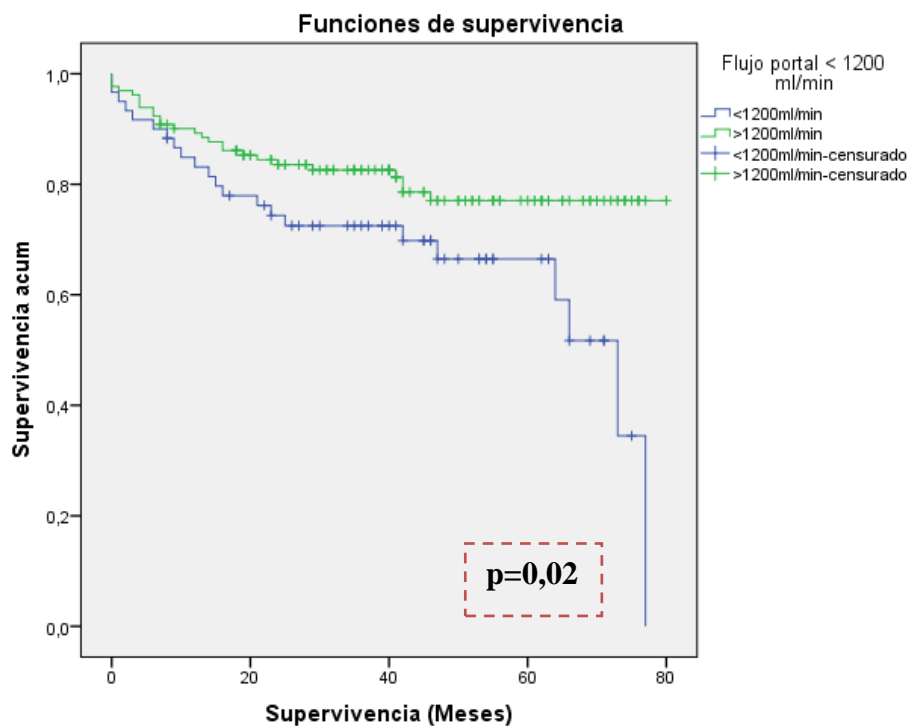


Figura 33. Supervivencia global y flujo portal 1200 ml/min.

Los valores medios de flujo portal entre los pacientes que fallecieron a los 30 días y a los 6 meses fueron:

Mortalidad	30 días			6 meses		
	Variables	Muertos	Vivos	p	Muertos	Vivos
						p
Flujo portal (ml/min)		1.104,29± 840,52	1.554,86± 515,99	0,08	1.368± 585,15	1.569,99± 520,6
						0,11

Tabla 36. Valores medios del Flujo portal (ml/min)

Flujo portal < 1200ml/min	30 días	6 meses
< 1200 ml/min	10%	25%
>1200 ml/min	1,5%	12,1%

Tabla 37. Probabilidad de muerte flujo portal < 1200 ml/min

- 6.6.2.1.1 Supervivencia a 30 días

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p: 0,03**. (Figura 34) (Anexo C).

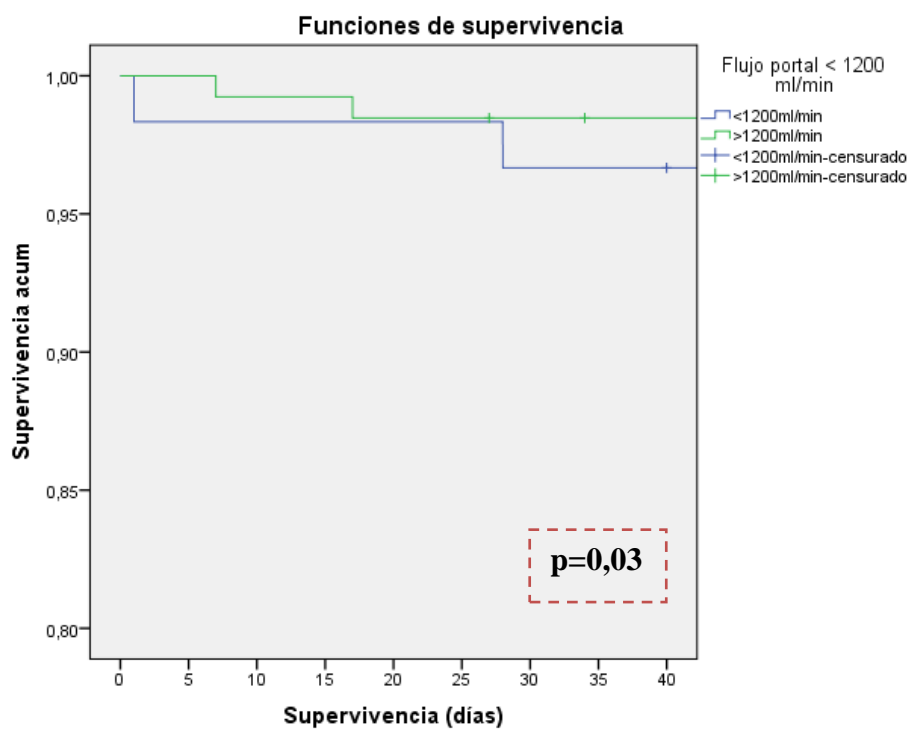


Figura 34. Curva de supervivencia a 30 días y flujo portal de 1200ml/min.

- 6.6.2.1.2 Supervivencia a 6 meses

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,51$. (Figura 35) (Anexo C).

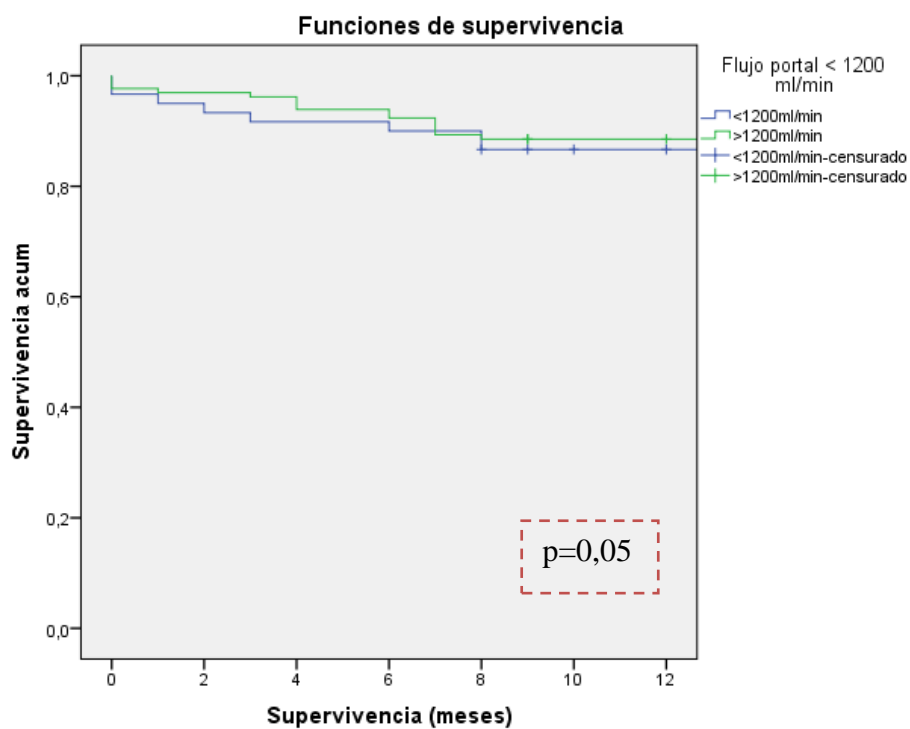


Figura 35. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo portal <1200 ml/min.

	30 días		6 meses	
	<1200ml/min	>1200ml/min	<1200ml/min	>1200ml/min
DPI	20%	3,7%	30,8%	21,4%
No-DPI	0%	1%	17,6%	9,6%

Tabla 38. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo portal < 1200ml/min.

6.6.2.2.2 Supervivencia global y flujo portal por masa hepática estimada del donante < 76,84 ml/min*100g

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo portal menor de 76,84 ml /min*100g fue de 57,96 meses (IC 95%: 50,11 – 65,81). Aquellos con un flujo portal mayor de 76,84 ml /min*100g la supervivencia global fue de 63,91 meses (IC 95%: 58,87 – 68,95). (Anexo C).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,28$. (Figura 36)

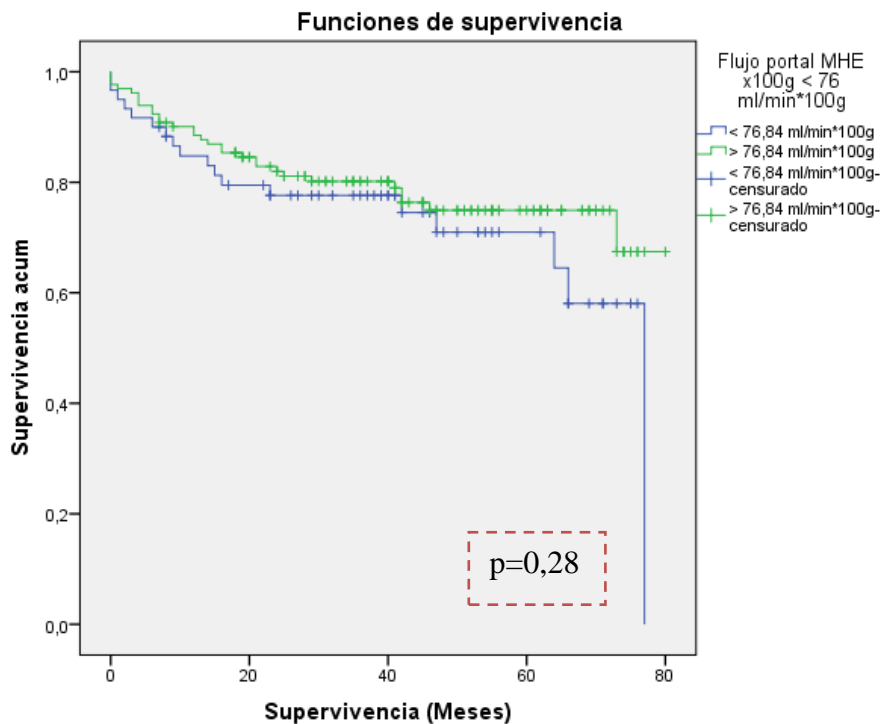


Figura 36. Curva de supervivencia global para flujo portal < 76,84 ml/min*100g.

Flujo portal/MHE donante < 76,86ml/min*100g	30 días	6 meses
< 76,86 ml/min*100g	8,3%	23,1%
>76,86 ml/min*100g	1,5%	12,1%

Tabla 39. Probabilidad de muerte flujo portal / MHE donante < 76,86 ml/min*100g.

- 6.6.2.2.3.1 Supervivencia a 30 días

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,03**. (Figura 37) (Anexo C).

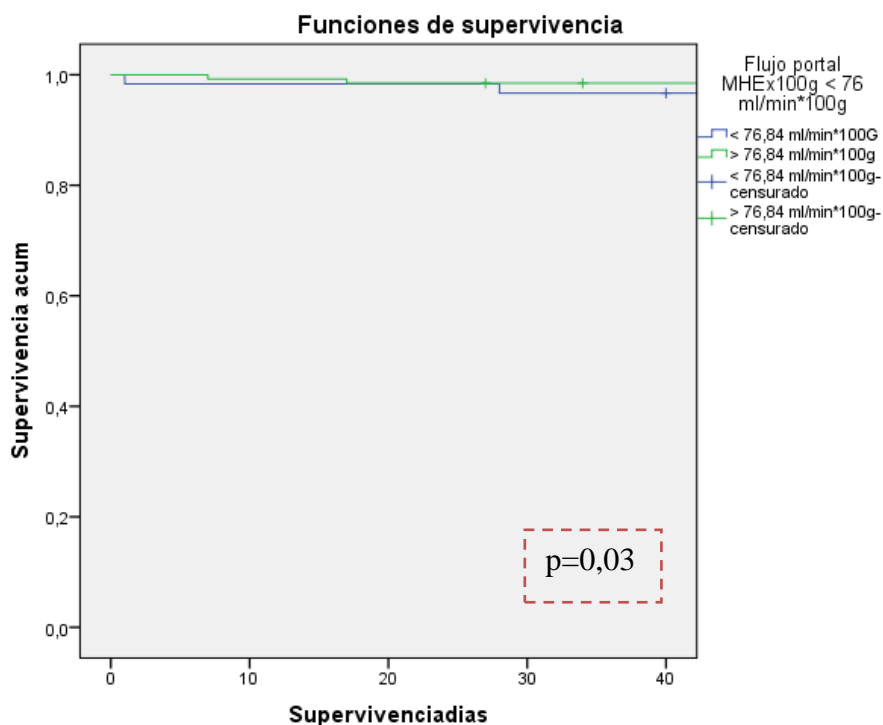


Figura 37. Curva de supervivencia a 30 días y flujo portal /MHE donante * 100g de 76,84 ml/min * 100g.

- 6.6.2.2.3.2 Supervivencia a 6 meses

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,06$. (Figura 38) (Anexo C).

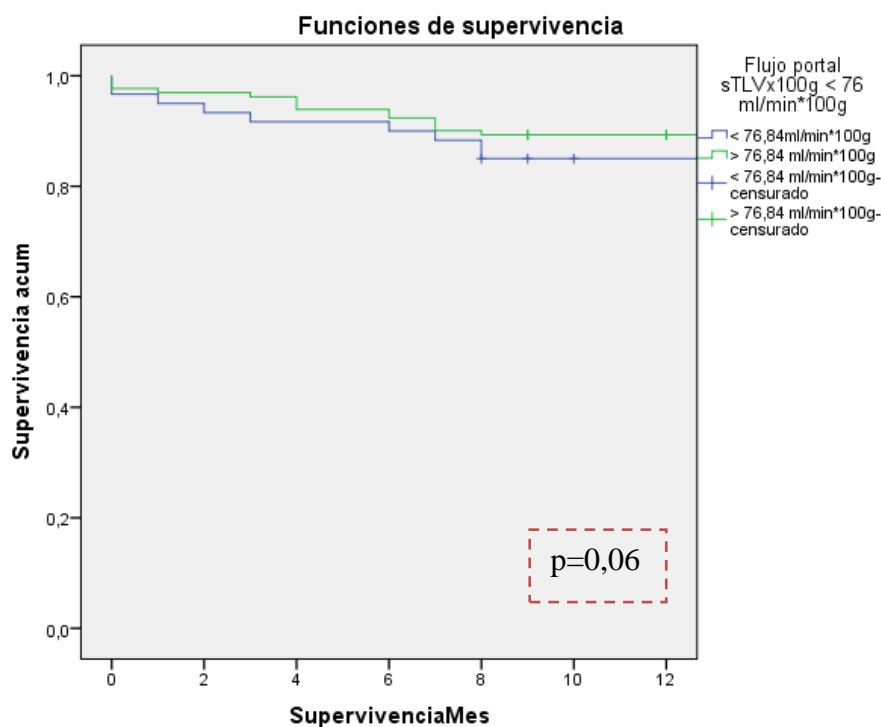


Figura 38. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo portal/MHE donante por 100g < 76,84 ml/min*100g.

	30 días		6 meses	
	<76,84ml/min* 100g	>76,84ml/min* 100g	<76,84ml/min* 100g	>76,84ml/min* 100g
DPI	19,2%	3,8%	29,6%	22,2%
No-DPI	0%	1%	18,2%	9,5%

Tabla 40. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo portal por MHE donante*100g < 76,84ml/min*100g.

6.6.2.3 FLUJO HEPÁTICO TOTAL

6.6.2.3.1 Supervivencia global y flujo hepático total – 1500ml/min

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo hepático total menor de 1500ml /min fue de 54,84 meses (IC 95%: 47,08 – 62,59). Aquellos con un flujo hepático total mayor de 1500 ml /min la supervivencia global fue de 65,66 meses (IC 95%: 60,73 – 70,59). (Anexo C).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,03$. (Figura 39)

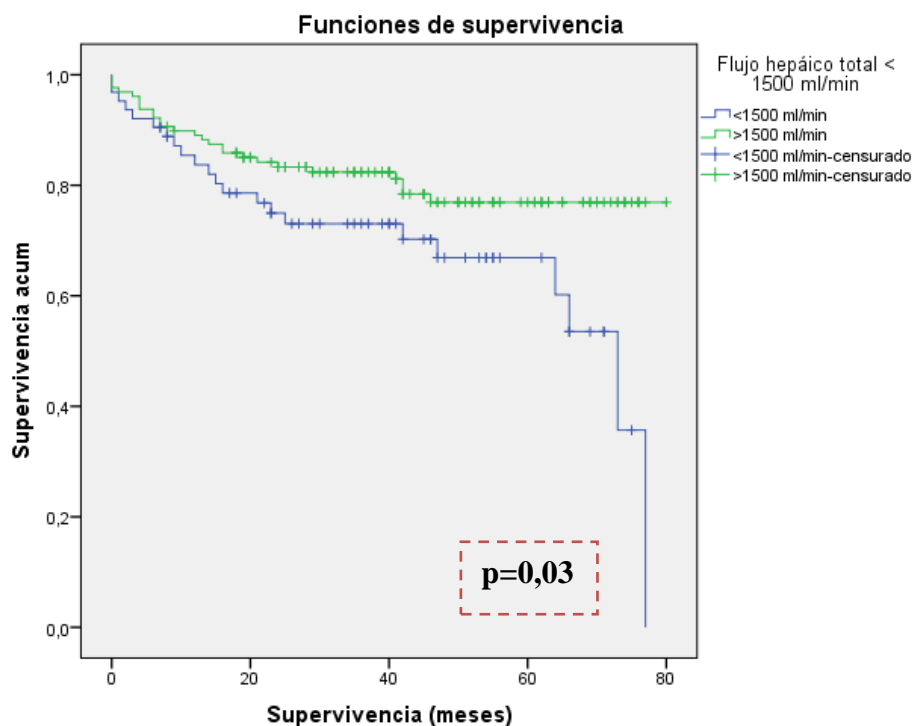


Figura 39. Curva de Supervivencia Global para flujo hepático total < 1500 ml/min.

Los valores medios de flujo hepático total entre los pacientes que fallecieron a los 30 días y a los 6 meses fueron:

Mortalidad	30 días			6 meses		
	Muertos	Vivos	p	Muertos	Vivos	p
Flujo hepático total (ml/min)	1.263,57± 890	1.821,65± 539,86	0,06	1.616,9± 622,86	1.835,49± 546,14	0,13

Tabla 41. Valores medios flujo hepático total (ml/min)

Flujo hepático total < 1500ml/min	30 días	6 meses
< 1500 ml/min	7,8%	23,4%
>1500 ml/min	1,6%	11,7%

Tabla 42. Probabilidad de muerte flujo hepático total < 1500 ml/min.

- 6.6.2.3.1.1 Supervivencia a 30 días

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,04**. (Figura 40) (Anexo C).

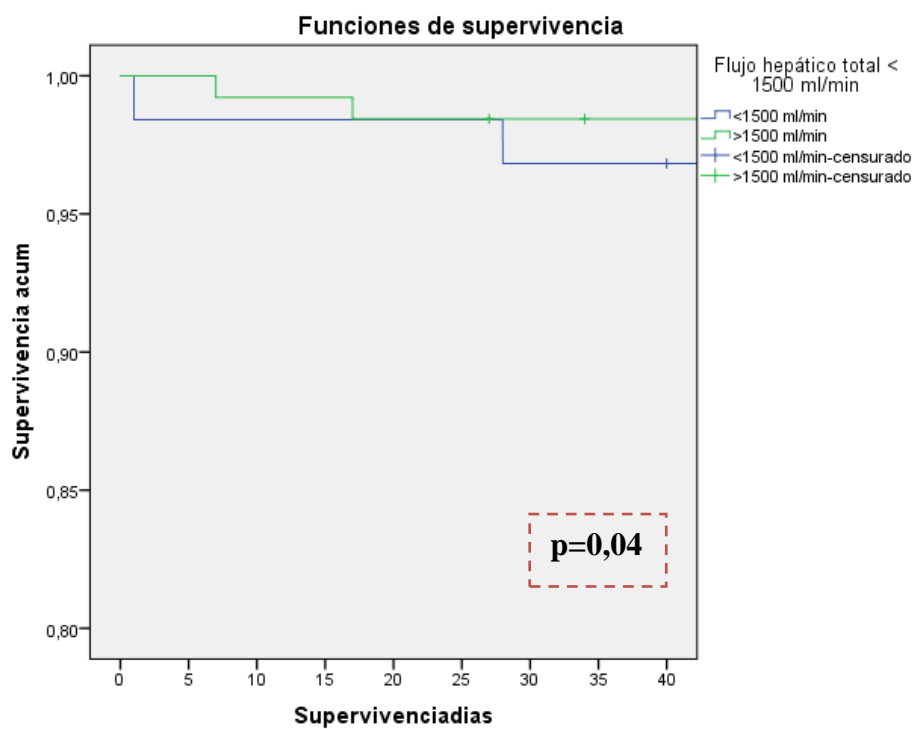


Figura 40. Curva de supervivencia a 30 días y flujo hepático total de 1500 ml/min.

- 6.6.2.3.1.2 Supervivencia a 6 meses

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,03**. (Figura 41) (Anexo C).

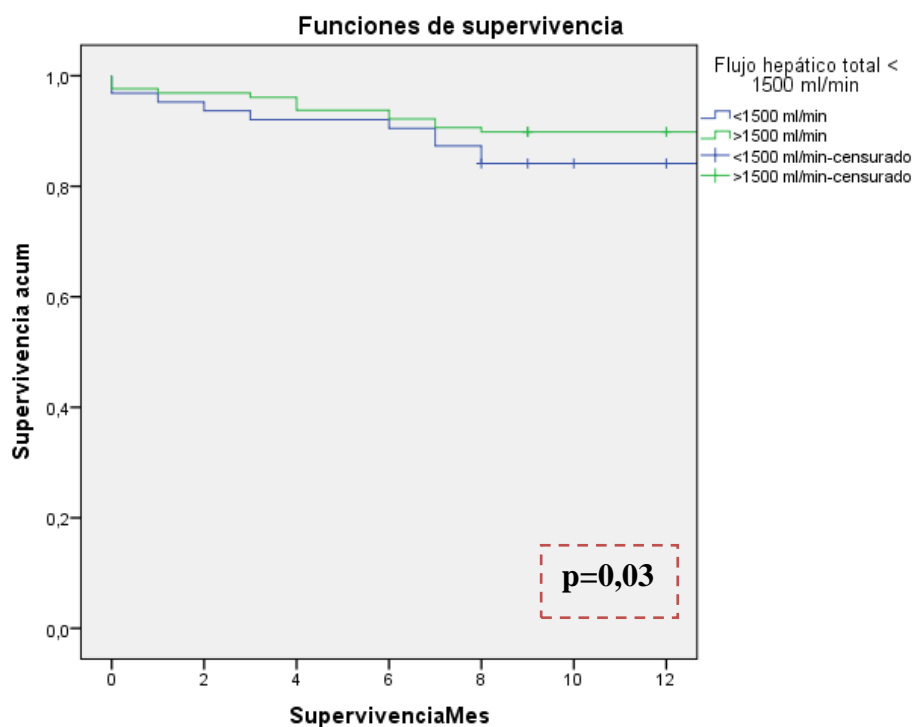


Figura 41. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo hepático total <1500 ml/min.

	30días		6 meses	
	<1500ml/min	>1500ml/min	<1500ml/min	>1500ml/min
DPI	18,5%	4%	28,6%	23,1%
No-DPI	0%	1%	19,4%	8,8%

Tabla 43. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo portal < 1500ml/min.

6.6.2.3.2 Supervivencia global y flujo hepático total por MHE donante < 95,56 ml/min*100g

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo hepático total por masa hepática estimada del donante de 95,56 ml /min*100g fue de 57,44 meses (IC 95%: 49,75 – 65,24). Aquellos con un flujo hepático total por peso estimado del injerto mayor de 95,56 ml /min*100g la supervivencia global fue de 64,24 meses (IC 95%: 59,20 – 69,28). (Anexo C).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meir no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,21$. (Figura 42).

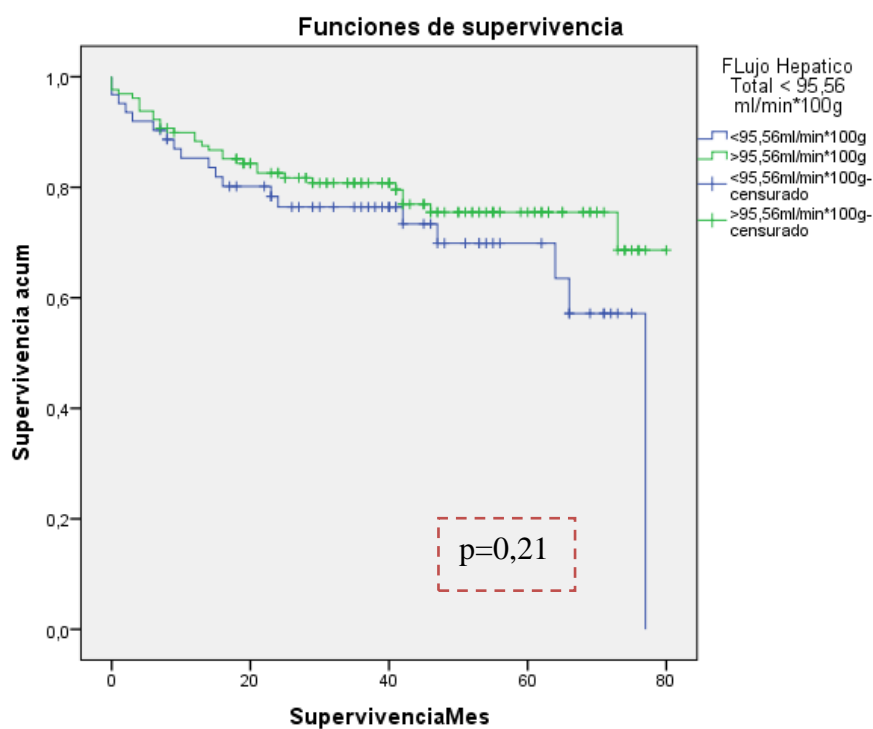


Figura 42. Curva de Supervivencia global para flujo hepático total por MHE donante < 95,56 ml/min*100g.

Flujo hepático total/MHE donante < 95,56 ml/min*100g	30 días	6 meses
< 95,56 ml/min*100g	6,5%	22,6%
>95,56 ml/min*100g	3,1%	12,3%

Tabla 44. Probabilidad de muerte flujo hepático total/ MHE donante < 95,56 ml/min*100g.

- 6.6.2.3.2 .1 Supervivencia a 30 días

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,03**. (Figura 43) (Anexo C).

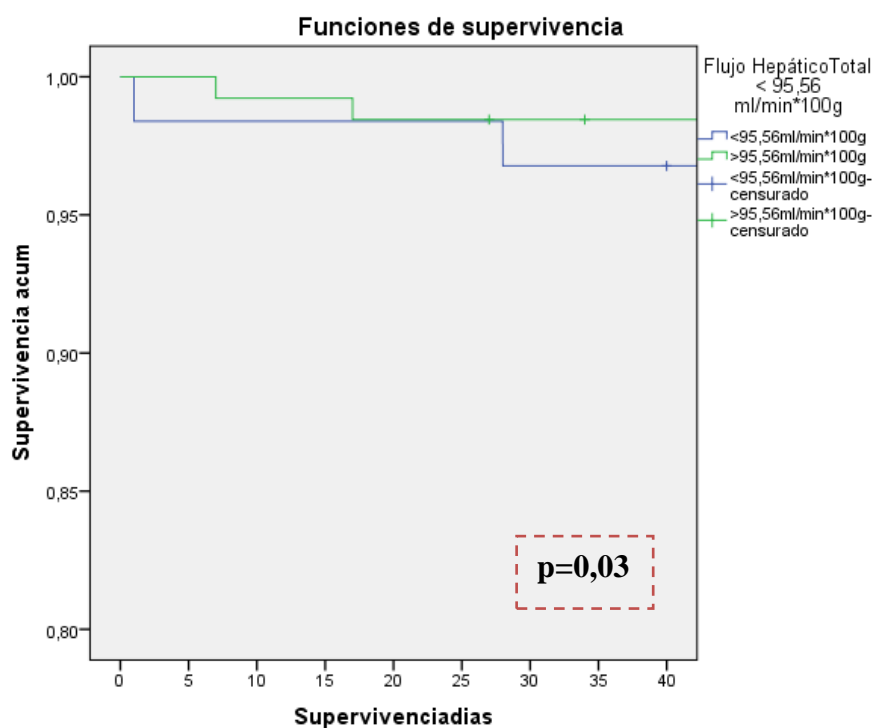


Figura 43. Curva de supervivencia a 30 días y flujo hepático total por MHE donante * 100g de 95,56 ml/min * 100g.

- 6.6.2.3.2 .2 Supervivencia a 6 meses

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,07$. (Figura 44) (Anexo C).

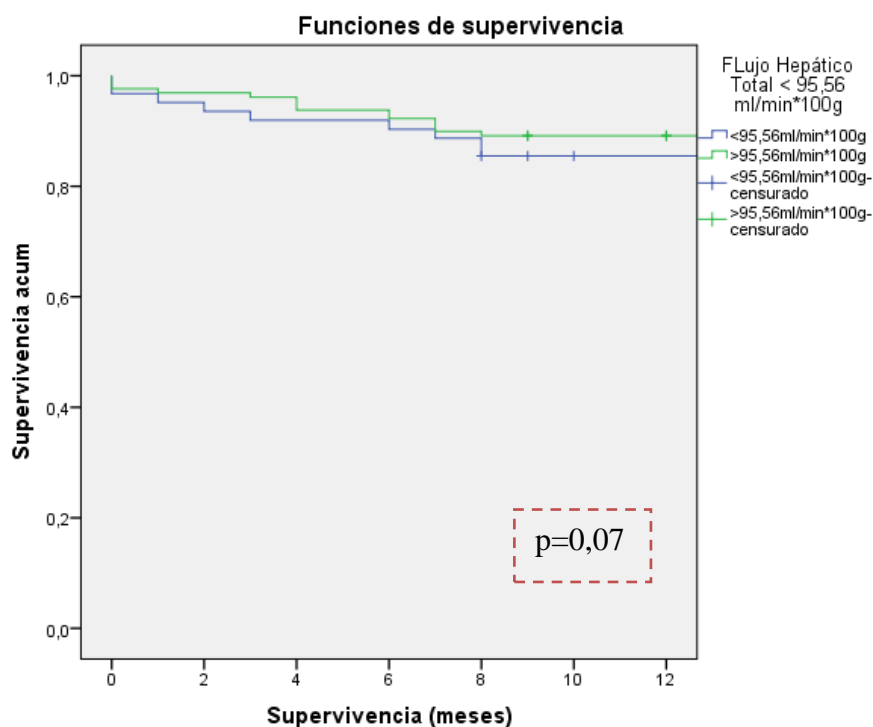


Figura 44. Curva de supervivencia a 6 meses y flujo hepático total por MHE donante por 100g < 95,56 ml/min*100g.

	30días		6 meses	
	<95,56 ml/min*100g	>95,56 ml/min*100g	<95,56 ml/min*100g	>95,56 ml/min*100g
DPI	19,2,%	3,8%	29,6%	22,2%
No-DPI	0%	1%	17,1%	9,7%

Tabla 44. Probabilidad de muerte por presencia de Disfunción Primaria del Injerto y flujo hepático total /MHE donante*100g < 95,56ml/min*100g.

6.6.3 FACTORES PRONÓSTICOS

6.6.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD A 30 DÍAS

Se realizó inicialmente un análisis univariante para relacionar cada una de las variables independientes de este trabajo con la supervivencia a 30 días y 6 meses. Para ello se utilizó la prueba de Regresión de Cox, con el algoritmo “introducir” del programa SPSS versión 20. Tras realizar dicho procedimiento con cada una de las variables de manera individual, esta es la tabla que recoge los resultados que obtuvieron significación estadística.

Regresión COX mortalidad a 30 días.	OR	IC 95%	p
Flujo portal intraoperatorio	0,99	(0,97 - 1)	0,01
Flujo total intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1,00)	0,01
Flujo arterial intraoperatorio	0,99	(0,98 - 1,00)	0,04
AST basal (U/L)	1	(1 - 1)	0,03
Concentrados de hematíes postoperatorio (unidades)	1,26	(1,05 - 1,50)	0,01
Concentrados de plaquetas postoperatorios (unidades)	1,11	(1 - 1,23)	0,04
Concentrados de plasma postoperatorio (unidades)	1,32	(1,13 - 1,55)	0,01
Disfunción Primaria del Injerto	14,23	(1,70 - 119,25)	0,01
Flujo arterial intraoperatorio <180ml/min	5,9	(1,13 - 30,99)	0,04
Flujo portal intraoperatorio < 1200ml/min	5,31	(1,02 - 27,70)	0,04
INR día 1 > 2,2	6,07	(1,11 - 33,22)	0,04
AST día 1 >2000 UI/dL	10,82	(1,26 - 92,97)	0,03

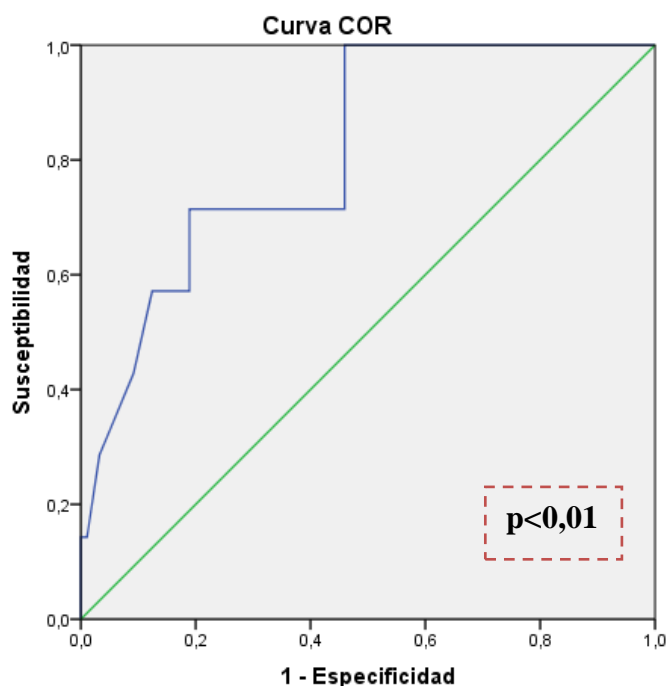
Tabla 45. Factores pronósticos independientes de mortalidad a los 30 días

Análisis multivariante

	p	OR	95,0% IC	
			Inferior	Superior
Flujo arterial < 180 ml/min	,049	5,334	1,008	28,223
AST > 2000 U/dl				
	,037	9,856	1,146	84,775

Tabla 46. Variables significativas tras el análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad a 30 días.

Se realizó análisis de modelo pronóstico con la siguiente curva COR:



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 45. Curva COR para flujo arterial intraoperatorio como factor pronóstico de mortalidad a 30 días

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,814	,071	,005	,674	,954

Tabla 47. AUC para modelo anterior

6.6.3.2 FACTORES PRONÓSTICOS PARA MORTALIDAD A 6 MESES

Se realizó inicialmente un análisis univariante para relacionar cada una de las variables independientes de este trabajo con la supervivencia a 6 meses. Para ello se utilizó la prueba de Regresión de Cox. Tras realizar dicho procedimiento con cada una de las variables de manera individual, esta es la tabla que recoge los resultados que obtuvieron significación estadística.

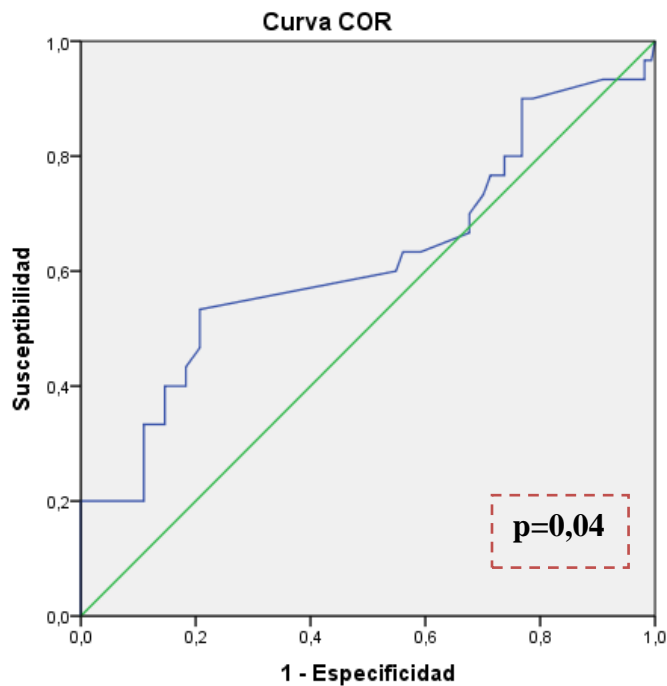
Regresión COX mortalidad a 6 meses.	OR	IC 95%	p
Flujo portal intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1)	0,04
Flujo total intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1,00)	0,04
GOT basal (U/L)	1	(1 - 1)	0,01
Tiempo de isquemia fría (min)	0,99	(0,99 - 0,99)	0,02
Tiempo de isquemia total (min)	0,99	(0,99 - 0,99)	0,01
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (unidades)	0,83	(0,71 - 0,97)	0,02
Disfunción Primaria del Injerto	2,41	(1,17 - 4,97)	0,02
Flujo arterial intraoperatorio <180ml/min	2,48	(1,21 - 5,10)	0,01
Flujo portal intraoperatorio < 1200ml/min	2	(0,98 - 4,11)	0,06
Flujo hepático total intraoperatorio < 1500 ml/min	2,16	(1,05 - 4,43)	0,04
Flujo Hepático total intraoperatorio por MHE donante< 95,56 ml/min*100g	2,79	(1,30 - 6,01)	0,01

Tabla 48. Factores pronósticos de mortalidad a 6 meses.

Análisis multivariante

	P	OR	95,0% IC para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Flujo arterial < 180 ml/min	,010	2,614	1,263	5,411
Isquemia Fría > 560 min	,083	2,314	,896	5,975
DRI > 1.7	,395	,727	,348	1,516

Tabla 49. Análisis multivariante Regresión de COX para mortalidad a 6 meses.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 46. Curva COR para flujo arterial intraoperatorio como factor pronóstico de mortalidad a 30 días

Tabla 50. Curva COR.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,620	,064	,037	,495	,744

Tabla 51. Área bajo la curva.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Con el objetivo de disminuir la creciente lista de espera de pacientes candidatos a trasplante hepático, y con el fin de aumentar el reservorio de órganos, la comunidad internacional especializada en trasplante hepático aceptó la utilización de injertos de gran variedad de donantes con diferentes características clínicas. Esto redujo el número de muertes de pacientes en lista de espera quirúrgica que no llegaban a obtener el tratamiento de elección.^(92, 93) A su vez, estos órganos con criterios expandidos, tienen un efecto negativo en la supervivencia del paciente y del injerto.^(94, 95) Otra de las consecuencias de expandir los criterios de donación es el riesgo de mayor incidencia de una pobre función inicial o de no función primaria inmediatamente tras el trasplante.

La disfunción primaria del injerto en una entidad clínica que en ausencia de tratamiento precoz en su estadio más grave puede resultar en la muerte inevitable del receptor sin un retrasplante precoz. Para asegurar una función precoz del injerto adecuada es necesaria una más hepática suficiente que mantenga su función de síntesis y un aporte vascular adecuado como vector de oxígeno y nutrientes.

Numerosas estrategias, tanto farmacológicas como con la utilización de dispositivos de reemplazo hepático han surgido en los últimos años, pero aún no hay evidencia científica para recomendar su uso.

Por ello, en la actualidad, existe una creciente necesidad de descifrar los mecanismos de daño asociados a la función inicial del injerto y correlacionarlos con los resultados clínicos. No existe acuerdo en cuanto a la definición de disfunción primaria del injerto, entendiéndose así la variabilidad de resultados encontrados en los diferentes estudios publicados en cuanto a incidencia y morbi-mortalidad. En los última década han surgido números modelos predictivos (DRI, SOFT, Edad-Meld)^(43, 57, 59) que analizan

resultados tras trasplante hepático. Estos modelos están basados en factores del donante, del receptor y del proceso de preservación, poco modificables, y ajustados según los resultados en cuantos a supervivencia precoz y a largo plazo, pero no son el paradigma en relación a la decisión de establecer un injerto como válido, ya que el coste-beneficio de tal acción quedaría por ser evaluada en posteriores estudios.

La medición de un flujo vascular hepático adecuado tras el trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico completo, que asegure un caudal adecuado y que proporcione vectores de oxígeno, es fundamental para su correcta función inicial. La medición intraoperatoria del flujo vascular hepático y su relación con la disfunción primaria del injerto puede ser de utilidad para plantear acciones quirúrgicas o farmacológicas que aseguren un adecuado aporte vascular a ese injerto.

Análisis de resultados del flujo hepático y su relación con la disfunción primaria del injerto

Una de las consecuencias de ampliar el reservorio de donantes, con el objetivo de disminuir la incidencia de muerte en lista de espera, es el riesgo de aumentar la incidencia de disfunción primaria del injerto tras el trasplante hepático. Además, el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) y las características de asignación de injertos siguiendo el modelo de trasplantar injertos hepáticos a los receptores más enfermos, ha afectado a los resultados tras trasplante hepático en relación a supervivencia del injerto y del paciente.

En la actualidad existe una creciente necesidad de descifrar mecanismos fisiopatológicos de daño que estén asociados a la función del injerto y correlacionados con los resultados clínicos. La definición de Disfunción Primaria del Injerto (DPI) es clínica basada en un punto de corte que se relaciona con factores de riesgo tanto del donante como del receptor. Este punto de corte, por tanto, es usado para ser correlacionado con mecanismos fisiopatológicos que lleguen a esa condición.

Nuestro estudio

Atendiendo a los criterios de disfunción del injerto hepático descritos por Olthoff, se identificaron 54 casos de disfunción primaria (27,70%), de los que 5 consiguieron llegar a un retrasplante urgente (9,30%). De los 54 pacientes que desarrollaron disfunción primaria del injerto un 68,50% (38 pacientes) están vivos, mientras que un 31,50% (17 pacientes) murieron en el seguimiento. La mortalidad global a los 7 días de los pacientes que presentaron disfunción primaria fue del 5,60 %, a los 30 días fue del 11,10% y a los 6 meses, de un 25,90%. De los pacientes que fueron retrasplantados (5 pacientes) ninguno está vivo en el seguimiento a largo plazo. La mortalidad global a 7

días de estos pacientes fue del 40% y a 30 días, del 80%. La media de supervivencia del grupo que presentó disfunción primaria del injerto fue de 56,47 meses (IC 95%: 47,76-65,17) y del grupo sin disfunción primaria del injerto fue de 64,55 meses (IC 95%: 59,79-69,31). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos. Tras realizar el análisis univariante de COX para mortalidad a 30 días se observa que el desarrollo de DPI tiene 14,23 (1,70 – 119,25) veces más riesgo de mortalidad siendo la $p < 0,01$. En el análisis univariante de mortalidad a 6 meses, entre los pacientes que desarrollan DPI el riesgo es dos veces mayor, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Literatura

Los criterios de Olthoff⁽⁸⁾, surgen de la necesidad de establecer una definición de pobre función del injerto que pueda ser utilizada para estudiar biomarcadores, mecanismo moleculares de daño, y patrones de expresión genética que se correlacionen con función hepática y resultados. Se consideran parámetros de laboratorio tales como los niveles en suero de transaminasas, bilirrubina e INR para la definición de la disfunción del injerto. El pico de transaminasas durante la primera semana se utiliza como referencia en la mitad de las definiciones publicadas de disfunción primaria del injerto, sin embargo, lo que hace referencia es a la extensión del daño hepatocelular y no refleja la verdadera función del injerto. Este concepto queda reforzado por un reciente metaanálisis que demuestra que los niveles séricos de GOT postoperatorios al primer día fueron significativamente más elevados en pacientes sometidos a oclusión vascular total frente a aquellos que se sometieron a exclusión vascular parcial.⁽⁹⁶⁾ Por otro lado, otros marcadores bioquímicos como son la bilirrubina y el grado de coagulopatía pueden reflejar el estado previo en el que llega el receptor al trasplante más que la función del injerto. Los autores implicados en la definición de los criterios de Olthoff defienden esta

limitación diciendo que en pacientes con MELD elevado, en el que para su medida contribuyen el INR y la bilirrubina, si el hígado desarrolla una correcta función en el postoperatorio, los niveles de estos parámetros en las bioquímicas seriadas hasta el séptimo día postoperatorio se normalizan, en cambio, si estos niveles no se normalizan, se asocia con peores resultados. De acuerdo con la discusión de Olthoff, los pacientes con disfunción primaria del injerto tienen un incremento de 10 veces el riesgo de muerte en los 6 meses tras el trasplante frente a los que no se cumplen esos criterios. En su estudio, hubo una incidencia de DPI de un 23,2%, esto es similar a la encontrada en estudios previos con un rango entre 2-32%⁽¹⁾. La mortalidad fue del 18,8% entre los que sufrieron disfunción primaria frente al 1,8% de los que no sufrieron disfunción primaria. La pérdida del injerto se dio en un 26,1% de los pacientes con DPI.

Esta mayor incidencia de DPI en nuestra población podría explicarse por las diferencias en las características entre los donantes de EEUU y Europa. Se sabe que en Europa se trasplanta un porcentaje mayor de donantes con criterios expandidos. La edad de los donantes, que en su estudio representa un factor de riesgo de disfunción primaria del injerto, en nuestro caso no obtiene significación estadística para el desarrollo de disfunción.

El índice de MELD, en su estudio, parece tener impacto en el desarrollo de DPI. El sistema americano de asignación de injerto basado en el sistema MELD, se basa en la consideración de que los pacientes más enfermos se trasplanten primero. En su estudio la media de MELD en los pacientes que no desarrollan DPI fue de $20,3 \pm 8,9$ y en los que desarrollan fue de $22,0 \pm 9,6$, no siendo las diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante. En nuestro estudio el valor medio del MELD en los pacientes con diagnóstico sintromico de cirrosis (160 pacientes) fue de $15,3 (\pm 6,82)$ siendo el porcentaje de pacientes con un MELD superior a 15 fue del 42,5% (68 pacientes). Entre

los pacientes que desarrollan DPI fue de $15,11 \pm 6,86$ y de los que no desarrollan DPI de $15,37 \pm 6,83$. Se observan diferencias entre las características de los receptores del estudio de Olthoff y las del presente estudio en cuanto a la gravedad de los receptores trasplantados. Nuestro proceso de asignación de injertos utiliza diferentes consideraciones a la hora de establecer un determinado injerto a un determinado receptor, no solo basado en el índice de MELD. Nuestro grupo asigna injertos basándose en la patología de base, el tiempo en lista de espera, edad del donante, situación clínica del paciente y datos antropométricos, además la incidencia aumentada de hepatocarcinoma, la mayor laxitud en los criterios en relación a indicación de tratamiento mediante trasplante hepático y su priorización en lista hace que los pacientes con cirrosis sean relegados.

En resumen

Creemos que los criterios de Olthoff son pocos selectivos a la hora de discriminar pacientes con mala función inicial. Estos criterios, se basa en patrones bioquímicos fácilmente influenciados por el estado funcional del receptor en el momento del trasplante, la patología de base y factores perioperatorios. Además, sabemos que muchos pacientes con disfunción del injerto no mueren o no necesitan retrasplante, ya que pueden recuperar función gracias a la capacidad de regeneración hepática y, este grupo de pacientes no quedan identificados. En 2015, Pareja y colaboradores⁽¹⁷⁾, establece un modelo para evaluación continua del grado de severidad de disfunción primaria del injerto (MEAF). Este modelo proporciona una evaluación más precisa de la función que las definiciones establecidas hasta la actualidad, utilizando el INR, ALT y Bilirrubina al tercer día, dando una puntuación según el valor alcanzado y correlacionándolo con resultados. En la literatura actual, Ceglarek U y colaboradores⁽⁹⁷⁾, ya utilizaron esta definición de DPI para correlacionar que el ratio disminuido de

esteroles circulantes están asociados con un riesgo elevado de tener un MEAF elevado y correlacionarse con peores resultados posttrasplante. En nuestro estudio para identificar a ese grupo de pacientes más grave hemos utilizado la definición de Fallo Primario del Injerto como aquellos pacientes que mueren en los 7 días tras trasplante hepático o reciben un retrasplante precoz debido a la mala función inicial. Aunque el objetivo de nuestro estudio es correlacionar el aporte sanguíneo en el nuevo injerto con la presencia o no de DPI, sin atender a la gravedad de la misma, creemos que métodos que permitan la evaluación precoz de un FPI, como estadio más grave de una DPI, pueden ser relevantes para maximizar los beneficios de un retrasplante precoz.

En nuestra opinión, los esfuerzos futuros en el estudio de los factores que predisponen a la DPI deben ir orientados a detectar variables de riesgo que puedan ser modificables de alguna manera o que nos permitan conocer de forma precoz el riesgo aumentado de DPI ó FPI, en un intento de anticipar las medidas que contribuyan a reducir la mortalidad asociada, la estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos y el consumo de recursos.

Medición de los flujos hepáticos intraoperatorios

Dentro de los factores identificados como predictores de la función hepática posttrasplante se encuentran: la calidad del injerto, el estado del receptor en el momento del trasplante y, factores perioperatorio tales como el uso de drogas vasoactivas y el tiempo de ventilación mecánica postoperatoria. Todos ellos puede alterar el flujo hepático y contribuir a la disfunción del injerto.⁽⁹⁸⁾

Nuestro estudio

En nuestro caso, la medida de los flujos intraoperatorios la hemos realizado con un medidor de flujos VeriQ, basados en la medición del tiempo de tránsito (MFTT) y con tecnología Doppler, validado en estudios previos y de fácil reproducibilidad en las toma de mediciones, permitiendo comparar los resultados ^(69, 99, 100).

El flujo hepático total en nuestro estudio fue de 1.801,30 ml/min \pm 562,72 ml/min. El flujo medio portal de 1.538,43 ml/min \pm 534,65 ml/min, lo que supone un 85 % del flujo hepático total. El comportamiento de los flujos vasculares hepáticos de nuestros pacientes fue muy similar al observado en otros estudio previos como el de Henderson y colaboradores ⁽⁷⁷⁾. En ese estudio, la media del flujo vascular hepático a las 3 horas de la reperfusión fue de 2.091 \pm 932 ml/min con flujos medios portales con valores altos de 1808 \pm 929 ml/min , lo que suponía el 85% del flujo total hepático.. Las diferencias encontradas se pueden deber a la acomodación del flujo hepático tras tres horas de la reperfusión en comparación a nuestras mediciones intraoperatorias a los 5-15 min de la reperfusión

Literatura

Nasraway y colaboradores⁽¹⁰¹⁾ describen que la viabilidad del injerto hepático depende en gran parte de la estabilidad hemodinámica, el flujo sanguíneo del órgano y la prevención de la ectasia venosa en el hígado. Estudios experimentales han concluido que para la adecuada regeneración hepática y la recuperación funcional del órgano tras el trasplante es necesario un aporte suficiente de flujo vascular arterial ⁽¹⁰²⁾. Además, las alteraciones en el flujo capilar arterial pueden tener una implicación directa en el desarrollo de complicaciones biliares tardías.⁽¹⁰³⁾ La influencia de los cambios

producidos en la microcirculación y su relación con la función del órgano fueron demostradas por Puhl y colaboradores⁽¹⁰⁴⁾.

Flujo arterial

Una masa hepática crítica que mantenga la función sintética del injerto acompañada de un adecuado aporte vascular del injerto es fundamental para garantizar su función inicial. Creemos que las mediciones intraoperatorias del aporte vascular, como aporte de oxígeno y nutrientes pueden contribuir a predecir y en consecuencia tratar una disfunción primaria de manera precoz.

En nuestro estudio

La media del flujo arterial fue de 265,15ml/min \pm 149,45 ml/min y un rango comprendido entre 20 y 850 ml/min. Los porcentajes de participación del flujo arterial en el flujo hepático total tuvieron una media de 15,19% \pm 7,57%, con un mínimo de 4% y un máximo de 45%. Los pacientes que desarrollaron disfunción presentaban un flujo arterial medio de 227,74 \pm 134,13 ml/min (mediana de 212,5 ml/min) frente al flujo arterial medio de 279,67 \pm 152,87 ml/min (mediana de 240 ml/min).de los pacientes que no desarrollaron disfunción primaria del injerto, siendo la diferencia estadísticamente significativa con una p=0,01. Cuando buscamos un valor de flujo arterial capaz de discriminar los pacientes con y sin DPI decidimos el valor de 180 ml/min. Comparando los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio menor de 180ml/min y los que tuvieron uno mayor de 180 ml/min obtuvimos un valor de p=0,02. El odds ratio (OR) obtenido fue de 2,25 (1,16 – 4,35), y el riesgo relativo (RR) de 1,75 (1,12 – 2,73), siendo estadísticamente significativos.

Literatura

En la actualidad existen estudios que teorizan acerca de esta hipótesis. En el estudio de Kelly y colaboradores⁽¹⁰⁵⁾ se analizó la relación del flujo hepático total y la presencia de daño por isquemia reperusión, medido por el incremento de los niveles de transaminasas en las primeras 72 horas. La disminución del flujo arterial por 100 gramos de masa hepática y del flujo hepático total por 100 gramos de masa fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariante para estudiar la presencia de daño por isquemia reperusión.

El estudio de Pratschke y colaboradores estratifica los injertos en tres grupos de acuerdo a los flujos vasculares hepáticos. En cuanto al flujo arterial, el grupo I es aquel con menos de 100 ml/min, el grupo II el que tiene 100-240 ml/min y el grupo III el que tiene más de 240 ml/min. Teniendo en cuenta el flujo portal, el grupo I incluye aquellos pacientes con menos de 1300 ml/min y el grupo II a aquellos en los que el flujo portal es mayor o igual a 1300 ml/min. En su caso, la disminución del flujo portal se asoció a una disminución de la supervivencia del injerto a largo plazo en el análisis univariante, pero no así en el análisis multivariante. Por otro lado, el flujo arterial < 100 ml/min se correlacionó con una disminución de la supervivencia a largo plazo en ambos análisis y con la presencia de disfunción inicial del injerto. Establecieron una correlación positiva entre el flujo arterial < 100 ml/min y supervivencia a largo plazo del injerto.

Abbasoglu y colaboradores⁽⁶⁹⁾ observaron que la reducción del flujo arterial inicial influía en el desarrollo de complicaciones arteriales a largo plazo. Valores de flujo arterial < 400 ml/min se comportaban como predictores de complicaciones arteriales, sin embargo, no evaluaron su implicación en la función del injerto ni en la supervivencia del injerto y paciente.

Marín-Gómez y colaboradores⁽⁸⁹⁾ establecen la relación entre el flujo arterial intraoperatorio y la Trombosis de la Arteria Hepática. En su estudio la media de flujo arterial en los pacientes que desarrollaron complicaciones arteriales fue de 93,3 ml/min frente a los que no desarrollaron complicaciones que fue de 187,7 ml/min.

En resumen

En la actualidad no existe acuerdo respecto a los flujos arteriales mínimos necesarios para una correcta función inicial y para prevenir complicaciones en el futuro. En nuestro estudio la media del flujo arterial del grupo que desarrolló disfunción primaria fue mayor de 200 ml/min. Los criterios de Olthoff para definir disfunción primaria del injerto no discriminan entre grados de disfunción primaria del injerto, de ahí que la media de nuestro flujo arterial y el desarrollo de DPI sea mayor a lo observado en la literatura previa a la definición de estos criterios. Por ello y a pesar de que no era un objetivo del presente estudio, cuando estudiamos el comportamiento de los flujos arteriales en los pacientes con Fallo Primario del Injerto, aquellos casos más graves de disfunción, definidos como necesidad de retrasplante o muerte dentro de los primeros 7 días posttrasplante, la media fue de $142,00 \pm 103,78$ ml/min, además un flujo arterial menor de 110 ml/min tiene 28,80 (5,79 – 143,36) más riesgo de FPI siendo las diferencias estadísticamente significativas. En el análisis multivariante el flujo arterial menor de 110 ml/min es factor predictor de FPI. (Anexo F)

Flujo portal

En relación al flujo portal, parece obvio que un adecuado flujo portal es fundamental para una correcta función del injerto aunque hay sombras al respecto.

En nuestro estudio

Nuestro análisis de los flujos portales intraoperatorios también demuestra relación con el desarrollo de disfunción precoz del injerto, siendo las diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambos grupos con una $p < 0,01$. Los porcentajes de participación del flujo portal en el flujo hepático total tuvieron una media de $84,75\% \pm 7,56\%$, con un mínimo de 55 y un máximo de 96. Los pacientes que desarrollan disfunción primaria del injerto tuvieron una media de flujo portal de $1.363,84 \text{ ml/min} \pm 602,06 \text{ ml/min}$. En los pacientes que no desarrollan disfunción la media de los flujo portal fue de $1.606,73 \text{ ml/min} \pm 491,51 \text{ ml/min}$ y un rango comprendido entre 500 y 3.500 ml/min. Se compararon los casos de disfunción primaria del injerto entre los que presentaron un flujo portal intraoperatorio menor de 1.200 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 1.200 ml/min obteniéndose un valor de $p < 0,01$. El odds ratio (OR) obtenido para flujo portal intraoperatorio fue de 3,36 (1,83–6,16), y el riesgo relativo (RR) de 2,24 (1,5–3,35), siendo estadísticamente significativos. Cuando analizamos las características demográficas y antropométricas entre los grupo con flujos portales $< 1200 \text{ ml/min}$ y $> 1200 \text{ ml/min}$ encontramos diferencias estadísticamente significativas para el peso del receptor y el gasto cardiaco del receptor, lo que sugieren que el estado hemodinámico del paciente previo a la cirugía puede influir en las mediciones intraoperatorias del flujo portal.

Literatura

El grupo de Lisik ⁽¹⁰⁶⁾ sugirió ya la existencia de una relación entre el flujo portal y la función precoz del injerto. El análisis sólo incluía 15 pacientes por lo que este hecho podría limitar su relevancia clínica

El valor de flujo portal mínimo aceptado para una adecuada función del injerto está en torno a 1.000 ml/ min. El estudio de Gastaca y colaboradores ⁽¹⁰⁷⁾ demuestra que el flujo portal está relacionado con parámetros antropométricos y con las condiciones clínicas del paciente y sugieren que los flujo portales por debajo de 1000 ml/min son más comunes en mujeres, tallas y pesos pequeños, y pacientes con enfermedad hepática menos avanzada. La cirrosis está asociada a hipertensión portal y el síndrome hiperdinámico es una de sus consecuencias tardías. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en estas características entre los grupo con flujos portales <1200 ml/min y >1200 ml/min, sí en cuanto a gasto cardiaco. Ellos observan que la no función primaria del injerto es mayor en el grupo con flujo portal menor de 1L/min, no así en el desarrollo de disfunción primaria del injerto. En su estudio tras el ajuste del flujo portal por peso del injerto (medido, no estimado), un flujo portal < 80 ml/min* 100gramos estaba correlacionado con un riesgo elevado de desarrollar DPI y pérdida del injerto en el primer año tras el trasplante, lo que se asemeja a nuestro resultados y nuestro puntos de corte de 76 ml/min*100 gramos.

El estudio de Pratscke ⁽⁸⁰⁾ también estratifica sus mediciones del flujo portal en dos grupos, el grupo I incluye aquellos pacientes con menos de 1300 ml/min y el grupo II a aquellos en los que el flujo portal es mayor o igual a 1300 ml/min. En su caso, la disminución del flujo portal se asoció a una disminución de la supervivencia del injerto a largo plazo en el análisis univariante, pero no así en el análisis multivariante.

En resumen

Por tanto, parece que la tendencia a un hipoaflujo portal se relaciona con una peor función del injerto en el postoperatorio inmediato. En los últimos años y gracias a la experiencia adquirida en el trasplante hepático con injertos reducidos, existen medidas para mejorar el flujo portal que le llega a un determinado injerto, cabría estudiar si este tipo de medidas son útiles para el trasplante hepático de donante cadavérico completo.

Flujo hepático total

La medición del flujo hepático total, como suma del flujo arterial y portal, puede ser de utilidad para estudiar la implicación de los dos sistemas de aporte vascular hepático en la función del injerto.

Nuestro estudio

En relación al flujo hepático total, se estudió el impacto en el grupo de pacientes con un flujo hepático total menor de 1500 ml/min, observándose que el riesgo de disfunción precoz del injerto era de tres veces más que en aquellos en los que el flujo superaba los 1500 ml/min. La comparación de los valores del flujo hepático total y la presencia de disfunción demuestra diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con flujo hepático menor de 1500 ml/min tuvieron una media de flujo arterial de $210,55 \pm 99,09$ ml/min y una media de flujo portal de $993,44 \pm 251,45$ ml/min en comparación con aquellos con un flujo hepático mayor de 1500 ml/min que tuvieron una media de flujo arterial de $287,46 \pm 144,69$ ml/min y una media de flujo portal de $1810,93 \pm 417,16$ ml/min. En cambio, el porcentaje de flujo arterial implicado en el flujo hepático total en el grupo con flujo hepático total menor de 1500 ml/min fue de 17% en comparación con el flujo hepático total mayor de 1500 ml/min que fue de 13%, con diferencias significativas entre los dos grupos $p < 0,01$, por lo que se observa un cierto

mantenimiento del sistema buffer arterial tras la realización del trasplante hepático. A la luz de estos resultados, nos preguntamos si nuestras mediciones previas de flujos arteriales por debajo de 180 ml/min y la relación con la disfunción primaria del injerto se pueden deber a un fracaso compensatorio del sistema buffer arterial en aquellos pacientes con flujos portales por debajo de 1200 ml/min.

Literatura

En nuestro estudio, la información del flujo vascular del injerto se encuentra limitada a medidas macrovasculares, con la pérdida así, de medición de los potenciales cambios que se producen en la microcirculación y la interacción entre ambos factores.⁽¹⁰⁸⁾ El estudio de Puhl⁽¹⁰⁴⁾ demuestra una correlación significativa entre la microcirculación inicial y la función precoz del injerto en el postoperatorio. Otros estudios ya han correlacionado la medición de la microcirculación a través de laser Doppler medidor de flujo sobre la superficie hepática con el flujo hepático total macrovascular.⁽¹⁰⁹⁾

En resumen

Por lo que en el intraoperatorio, la medición del flujo hepático total puede ser de utilidad como medición adicional de la implicación del sistema buffer arterial en la función precoz del injerto

Flujo hepático intraoperatorio por masa estimada del injerto

La importancia de la cuantificación del flujo que recibe una determinada masa de injerto ha sido estudiada por varios autores y es de vital importancia en el trasplante con injertos reducidos.

Nuestro estudio

Hemos evaluado el flujo ajustado a la masa estimada del injerto ya que permite una medición más precisa en la comparación entre grupos eliminando el factor de diferencias entre el tamaño de los injertos y también permite la comparación con los resultados publicados en la literatura

En nuestro estudio el grupo con desarrollo de disfunción primaria del injerto presentó un flujo de la arteria hepática y de la vena porta de $14,29 \pm 7,50$ ml/min*100g y de $88,31 \pm 42,56$ ml/min*100g, siendo las diferencias encontradas con el grupo que no presento disfunción estadísticamente significativas con una $p=0,006$ y $p=0,001$, respectivamente

Literatura

Klar y colaboradores ⁽¹¹⁰⁾ reflejan una correlación negativa entre la microperfusión hepática intraoperatoria (< 53 ml/min/100g) y el pico de ALT y AST dentro de las primeras 72 horas. Normalmente el hígado recibe un flujo hepático total de 130 ml/min*100gramos de tejido; 25-30% del flujo lo suple la arteria hepática y el resto es llevado por la vena porta ⁽¹¹¹⁾. Paulsen y Klinmalm ^(78, 111) estudian la hemodinámica hepática en 178 trasplantes hepáticos. Encuentran que el flujo de la arteria hepática en el hígado cirrótico nativo es de $29,3 \pm 1,9$ ml/min*100g y el flujo de la vena porta nativo de $92,8 \pm 9,3$ ml/min*100g. Una hora después de la reperfusión la arteria hepática

media $32,5 \pm 38,3$ ml/min*100g y el flujo de la vena porta incrementaba a $132,6 \pm 137,2$ ml/min*100g. Estas diferencias se deben al efecto combinado de la disminución de la resistencia de la vena porta en el injerto y el aumento de vascularización, contribuyendo al significativo aumento del flujo hepático total tras la reperfusión.

En el estudio de Kelly, el grupo con daño de isquemia reperfusión severo tuvo una medición del flujo de la arteria hepática de 15 ± 8 ml/min*100g y en la vena porta de 96 ± 62 ml/min*100g.

En resumen.

A diferencia de lo que ocurre en el trasplante hepático con injertos reducido, en los que un exceso de flujo portal > 250 ml/min*100 g o un exceso de presión portal > 20 mmHg conlleva un efecto lesivo en el injerto, se observa que una tendencia al hipoaflujo hepático por masa hepática estimada podría ser el desencadenante de una peor función en el postoperatorio.

Masa estimada del injerto hepático

En relación a la masa estimada del injerto y a la masa estimada del hígado del receptor no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de función. Tampoco encontramos diferencias en otros parámetros antropométricos como el peso, talla, IMC, BSA lo que demuestra la homogeneidad entre los grupos comparados.

La fórmula de Vauthey mide el volumen estimado del injerto en cm^3 , por lo que, para comparar nuestros resultados con los de la literatura, en el que un gran parte de estudios utilizan la medida del flujo hepático por 100 gramos de masa, hemos asumido una densidad del parénquima normal de 1.0 g/mL, considerando la masa del injerto igual al volumen del injerto calculado por la fórmula.⁽¹¹²⁾

Vauthey y colaboradores⁽⁹¹⁾ realizan un estudio multicéntrico en población occidental, esto es importante, dado que fórmulas validadas previamente de estimación del peso del injerto habían sido aceptadas para población oriental. Para validar la formula utilizan medidas basadas en tomografía axial computerizada, y su validez esta corroborada por la estrecha relación con dos fórmulas derivadas de autopsias en población occidental.^(113, 114) El estudio refleja diferencias en la estimación del peso del injerto entre las fórmulas orientales y la actual para la misma área de superficie corporal.

Como conclusión podemos decir que, la medición del flujo hepático intraoperatorio con medidor de flujo basado en tecnología doppler puede predecir el desarrollo de disfunción primaria del injerto. El ajuste por masa estimada del injerto también sería útil para predecir DPI. El tiempo de isquemia fría es un ya factor conocido predictor de disfunción primaria del injerto, que cuando se asocia a flujo portal intraoperatorio y flujos arterial intraoperatorio bajos puede predecir DPI con un AUC de 0,69 $p < 0,01$.

Análisis de factores relacionados con la disfunción primaria del injerto

Tiempo de isquemia fría

Existen factores identificados que claramente están relacionados con el mayor o menor riesgo de disfunción primaria del injerto. Uno de esos factores es el tiempo de isquemia fría, que está definido desde el camplaje aórtico y la infusión de la solución de preservación en el donante hasta el tiempo en que se realiza la primera anastomosis en el receptor. En la actualidad, es conocida la asociación del tiempo de isquemia fría con el daño por isquemia reperusión⁽¹¹⁵⁾. Indudablemente, tiempos de isquemia prolongados se ha visto su efecto deletéreo en cuanto a función hepático, en hígados procedentes de donantes con criterios expandidos, debido a su poca tolerancia al daño por isquemia reperusión.

Nuestro estudio

En nuestra serie, el tiempo de isquemia fría fue significativamente superior en el grupo que presentó disfunción primaria del injerto ($525,74 \pm 153,03$ minutos) frente del grupo que no la presentó ($464,94 \pm 142,52$ minutos) siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,02$. Además, el tiempo de isquemia fría se comporta como factor predictor de disfunción primaria en el análisis multivariante y como factor pronóstico de supervivencia a 6 meses en el análisis multivariante.

Nuestro grupo, en el periodo de estudio utilizó diferentes soluciones de preservación (Wisconsin, Celsior y HTK). En los últimos años la solución de preservación utilizada

ha sido el HTK. El estudio de la implicación de estas soluciones en el desarrollo de DPI, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Literatura

Briceño y colaboradores ⁽¹¹⁶⁾, demuestran que la edad avanzada y la esteatosis son factores independientes para el desarrollo de daño por preservación, lo cual se correlaciona con la incidencia de pobre función inicial y además son más susceptibles a tiempos de isquemia prolongados. En particular, un tiempo de isquemia fría superior a 12 horas es un factor de mal pronóstico y está asociado a una peor función inicial del injerto.^(117, 118). Sibulesky y colaboradores(119) concluyen en su estudio que el tiempo de isquemia fría prolongado conlleva disfunción primaria del injerto, utilizando los mismos criterios que en el presente estudio, pero no encuentran asociación con la supervivencia del injerto ni del paciente.

Para disminuir el daño por preservación, en los últimos años se están investigando acerca de máquinas de perfusión normotérmica, subnormotérmica e hipotérmicas. Estas máquinas de perfusión de hígado ex-vivo también tienen la capacidad de mejorar los resultados en cuanto a la utilización de hígados con criterios expandidos y para evaluar su viabilidad y disminuir la tasa de rechazo de hígados donados.⁽¹²⁰⁻¹²²⁾

En resumen

Por tanto, y similar a lo encontrado en la literatura, en nuestra muestra los tiempos de isquemia fría siguen teniendo un valor y peso específico en el grado de disfunción primaria del injerto hepático y es un factor sobre el que se puede influir para minimizar el riesgo atribuible de DPI.

Estancia hospitalaria y consumo de recursos

El desarrollo de DPI está asociado a con peores resultados tras trasplante hepático en relación a disminución de la supervivencia del paciente y del injerto y mayor morbilidad asociada al procedimiento, lo que supone un incremento en el consumo de recursos.

Nuestro estudio

En nuestro estudio, hemos analizado variables relacionadas con la estancia hospitalaria, los parámetros medidos fueron: el tiempo de estancia en UCI, la estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estancia en UCI entre los pacientes que desarrollan DPI ($6,42 \pm 5,50$ días) y los que no desarrollan DPI ($4,36 \pm 5,04$ días) con una $p < 0,01$. Así mismo, la necesidad de ventilación mecánica fue de $76,40 \pm 141,85$ horas en paciente con DPI frente a las $41,51 \pm 113,23$ horas de los pacientes que no presentaron DPI con una $p = 0,02$. En cuanto a la estancia hospitalaria, los pacientes que desarrollaron DPI tuvieron una estancia de $35,67 \pm 28,08$ días, los que no presentaron DPI $26,18 \pm 18,29$ días siendo las diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,01$.

Literatura

Lee y colaboradores⁽¹²³⁾, en su estudio acerca de factores de riesgo de disfunción primaria del injerto en 1950 pacientes, ya observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estancia hospitalaria entre los que desarrollan DPI y los que no la desarrollan.

En resumen

Se observa que la disfunción primaria del injerto y su falta de prevención y posible tratamiento aumenta el consumo de recursos hospitalarios, suponiendo un aumento de la ocupación de unidades de cuidados intensivos, un aumento de la necesidad de ventilación mecánica suponiendo un aumento de riesgo de desarrollo de patologías asociadas a estos dispositivos.

Análisis del Donor Risk Index (DRI) y su relación con la disfunción primaria del injerto y hemodinámica hepática

Se han elaborado números modelos predictivos de supervivencia a corto y largo plazo en pacientes con trasplante hepático. La mayoría de estos modelos incluyen variables del donante, del receptor y del procedimiento quirúrgico^(1, 6, 10, 14). El Donor Risk Index elaborado por el grupo de Feng⁽⁴³⁾ y su validación dentro en registro europeo de trasplante (Eurotrasplant Donor Risk Index)⁽¹²⁴⁾ como modelo predictivo demuestran la importancia de los factores del donante sobre los resultados finales del trasplante hepático. Es preciso analizar si estos modelos predictivos de supervivencia basados en las características del donante y que identifican órganos con mayor riesgo, influyen en la función hepática precoz y en la hemodinámica hepática intraoperatoria, especialmente en aquellos DRI que se asocian a peores resultados. Las ocho variables del donante identificadas por el grupo de Feng se asocian a peores resultados en supervivencia. Estas variables evaluadas permiten al equipo trasplantador hacer una estimación del riesgo teórico de cualquier injerto ofertado y permite establecer un adecuado emparejamiento donante/receptor basándose en la severidad del receptor de ese órgano. En los Estados Unidos el DRI ha facilitado el análisis de la calidad de los donantes y los resultados con los órganos trasplantados. En ese análisis de donaciones de la última década se ha podido comprobar la existencia de un incremento progresivo en las donaciones en asistolia y de hígados añosos lo que corresponde a un incremento progresivo en el DRI y, una peor calidad de los injertos⁽⁹⁵⁾.

En nuestro estudio

El 47,70 % de nuestros injertos (93) tuvieron un DRI superior a 1,70 y el 52,30 % (102) inferior a 1,70, que es el valor del índice de riesgo del donante que se asocia con un incremento del número de complicaciones del injerto según la literatura. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los dos grupos para el desarrollo de disfunción primaria del injerto ni mortalidad precoz.

En nuestra serie la media de los valores del DRI fue de $1,59 \pm 0,31$ con un valor máximo de 2,02 y un valor mínimo de 0,92 que coincide con el valor que mejor discrimina entre los grupos.

Al establecer el punto de corte para el DRI en 1,70 los pacientes con DRI $>1,70$ tuvieron un flujo arterial de $234,2 \pm 121,35$ ml/min comparado con los injertos con DRI $<1,70$ tuvieron un flujo arterial $287,24 \pm 156,84$ siendo las diferencias estadísticamente significativas. Para el flujo arterial intraoperatorio ajustado por peso estimado del injerto se mantuvo la significación estadística.

En cambio cuando se analizó el flujo portal y el flujo hepático total en relación a la puntuación de DRI preoperatoria no se encontró significación estadística para estas variables.

Un DRI por encima de 1,70 está considerado como un hígado de mala calidad en la literatura con peores resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo. En nuestro análisis los injertos con un DRI por encima de 1,7 se asocia a flujos arteriales más bajos comparado con aquellos con un DRI por debajo de 1,7.

Literatura

En la literatura no hemos encontrado artículos que relacionen el IRD con la hemodinámica hepática, por lo que nuestra hipótesis es que un IRD elevado está

asociado a injertos de edad más avanzada y tiempos de isquemia más prolongados. lo que es sabido que produce daño hepatocitario y del sinusoides y tienen una mayor susceptibilidad al daño por isquemia reperusión, esto puede producir aumento de resistencias vasculares intrahepáticas condicionado un peor flujo arterial intraoperatorio. Cuando analizamos según el punto de corte de 180 ml/min, observamos que los injertos con un DRI >1,7 tienen 2 veces más posibilidades de tener un flujo arterial por debajo de 180 ml/min con una $p=0,08$. Cuando lo ajustamos según el punto de corte ajustado por peso estimado del injerto de $13 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ adquiere significación nuestra afirmación con una $p<0,01$.

Análisis de los resultados de supervivencia global, a 30 días y a 6 meses en relación a parámetros hemodinámicos

Debido a los avances en la técnica quirúrgica, anestesia, control de la infección, cuidado en unidad de críticos y la inmunosupresión adecuada, la supervivencia de los receptores de trasplante hepático se ha incrementado. La supervivencia global en la actualidad para trasplante hepático según el Registro Español de Trasplante Hepático es cercana al 90% en el primera año y del 70% a los 5 años. Los factores de riesgo implicados en mortalidad precoz tras trasplante hepático están poco estudiados. El índice MELD previo, la presencia de enfermedad concomitantes y comorbilidades, índice de riesgo del donante, el sexo y el sodio del donante parecen haberse relacionado con la mortalidad precoz a 90 días. La primera semana tras someterse a un trasplante hepático es un periodo dinámico de convalecencia, regeneración del injerto e incidencia de rechazo agudo⁽¹²⁵⁾. El periodo postoperatorio y la supervivencia del paciente van a depender en gran parte del funcionamiento inicial del injerto. Multitud de escalas basada en puntos de corte elegidos de manera arbitraria han aparecido en los últimos años para definir disfunción primaria del injerto. En un intento de correlacionar nuestros resultados obtenidos de las alteraciones en la hemodinámica hepática y la presencia de disfunción primaria del injerto, se ha estudiado si esos puntos de corte estaban relacionados con la supervivencia global del paciente, la supervivencia a 30 días del paciente y la supervivencia a 6 meses.

De los 195 pacientes en el estudio, en 48 de ellos murieron durante el periodo de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 39 meses, con un seguimiento máximo

de 80 meses. La mediana de supervivencia del paciente fue de 40 meses, con una supervivencia mínima de 0 meses y una máxima de 80 meses.

La probabilidad de pérdida del injerto a los 7 días y 30 días fue del 1,5%, 3,6%

Necesidad de hemoderivados intraoperatorio y postoperatorios

En nuestro análisis de factores de riesgo de mortalidad a 30 días y 6 meses la pérdida sanguínea durante el procedimiento, evaluada por la necesidad de transfusión sanguínea y el número de concentrados trasfundidos se comporta como factor de riesgo de mortalidad precoz. La pérdida sanguínea se asocia directamente al daño por isquemia reperfusión y ese daño persiste en el hígado trasplantado. Las necesidades de derivados del plasma y plaquetas también parecen tener relación con la mortalidad precoz y están en íntima relación con el estado clínico del receptor previo a la cirugía ya que los pacientes con MELD más elevado parece que precisan mayor número de concentrados.

(126)

Tiempo de isquemia fría

En muchos estudios, el daño por isquemia/ reperfusión es un factor relevante para el daño hepático tras el trasplante. La isquemia fría y caliente contribuyen en este proceso principalmente proinflamatorio que contribuye a la presencia de daño biliar post-trasplante y disfunción primaria del injerto. En nuestro estudio tanto el tiempo de isquemia fría como el tiempo de isquemia total fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariante de mortalidad a 6 meses.

Flujo portal

La disfunción primaria según los criterios previamente validados por Olthoff tiene un riesgo de mortalidad elevado en el estudio a 6 meses. Según nuestros análisis previos la disminución del caudal a través de vena porta y arteria se relaciona con un riesgo elevado de padecer disfunción primaria del injerto. Cabe estudiar si esta tendencia al hipoaflujo tendría repercusión en la supervivencia precoz del paciente trasplantado.

Nuestro estudio

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo portal menor de 1200 ml /min fue de 54,33 meses (IC 95%: 46,45 – 62,21). Aquellos con un flujo portal mayor de 1200 ml /min la supervivencia global fue de 65,79 meses (IC 95%: 60,91 – 70,68).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier mostró diferencias estadísticamente significativas, $p= 0,02$. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank para supervivencia a 30 días en pacientes con flujo portal $< 1200\text{ml/min}$ ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,02$, en cambio para supervivencia a 6 meses no adquirió significación estadística, a pesar de que la probabilidad de muerte de pacientes con flujo portal $< 1200\text{ml/min}$ a 6 meses es el doble que aquellos con flujos mayores.

La media del flujo arterial entre los pacientes con flujo portal menor de 1200ml/min fue de 247,37 ml/min y entre los pacientes con flujos portales mayores de 1200ml/min fue de 268,39 ml/min no siendo las diferencias significativas entre ambos grupos

En el análisis multivariante el flujo portal injerto no se comportan como factores de riesgo de manera independiente para mortalidad a 6 meses tras trasplante hepático ortotópico.

Literatura

Pratschke y colaboradores⁽⁸⁰⁾ ya observaron que el flujo portal < 1300 ml/min se correlacionaba con peores resultados a largo plazo en relación a supervivencia del paciente en el análisis univariante, no así en el multivariante. En nuestro estudio, existe una tendencia a que el flujo portal < 1200 ml/min tiene 2 veces mayor de mortalidad a 6 meses en el análisis multivariante a 6 meses con $p= 0,06$.

El síndrome de Small for flow se caracteriza por un aumento del flujo portal por encima de 250ml/min/100gr y/o un aumento de presión portal por encima de 20 mm de Hg. Estas alteraciones hemodinámicas provocan cambios en la estructura hepática que deterioran la capacidad regenerativa del parénquima hepático remanente y la función hepático. En el trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico no se adquieren esas mediciones del flujo portal, en nuestra serie el máximo de flujo portal fue de 197 ml/min/100gramos, y se observa que la tendencia del hipoaflujo portal por debajo de 1200ml/ se comporta como factor predictor de disfunción primaria del injerto y pronóstico de mortalidad a los 30 días y 6 meses en el análisis univariante, no así, en el multivariante.

En resumen

Nuestros datos se asemejan por tanto, a lo descrito en la literatura reciente en cuanto a la relación del flujo portal y la supervivencia del injerto.

Flujo arterial

El flujo arterial supone un 30-50% del aporte sanguíneo que recibe el hígado y transporta el 50% del oxígeno de las necesidades hepáticas. El flujo arterial es modulable por la actuación del conocido sistema buffer arterial, que en pacientes trasplantados se mantiene patente. Un adecuado caudal a través de la arteria hepática es fundamental para el aporte de oxígeno al nuevo injerto, por lo que la deficiencia en el aporte podría conllevar una mala función inicial y como consecuencia influir en la supervivencia de ese injerto y del paciente.

Nuestro estudio

La supervivencia global media de los pacientes con un flujo arterial menor de 180 ml /min fue de 53,71 meses (IC 95%: 44,97 – 62,45). Aquellos con un flujo arterial mayor de 180 ml /min la supervivencia global fue de 65,36 meses (IC 95%: 60,53 – 70,18).

El análisis de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,051$

En cuanto a la curva de supervivencia a 30 días el análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,02$. A los 6 meses el análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,01$.

El flujo arterial intraoperatorio es factor pronóstico de mortalidad a 30 días y a 6 meses en el análisis univariante de COX. En el análisis multivariante y utilizado como parte de modelos pronósticos de mortalidad a 30 días adquiere significación de manera individual. Flujos arteriales por debajo de 180 ml/min tienen 2,5 veces más riesgo de mortalidad a 6 meses que aquellos con flujos mayores de 180 ml/min y cerca de 6 veces más riesgo de mortalidad a 30 días.

Literatura

Pratschke y colaboradores ya utilizaron como punto de corte el flujo arterial menor de 100 ml/min para correlacionarlo con peores resultados a largo plazo, en nuestro estudio no solo hay diferencias en cuanto a la supervivencia global, sino también en la supervivencia a 30 días y la supervivencia a 6 meses, utilizando como punto de corte 180 ml/min que era el valor previamente utilizado y que se correlaciona con el desarrollo de disfunción primaria del injerto.

Para concluir, el estudio demuestra una relación entre la medición del flujo vascular hepático con medidor de tránsito y el desarrollo de disfunción primaria del injerto y una cierta influencia en la supervivencia precoz de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Por otro lado, la medición intraoperatorio de los flujos hepáticos fue de utilidad para el equipo trasplantador dado que proporciona información acerca de la patencia del vaso anastomosado. La obtención de unas mediciones de flujo alteradas fue indicación de un seguimiento más estrecho del injerto en el postoperatorio, con la realización de eco doppler precoz en las primeras 6-8 horas tras el trasplante o la realización de angioTAC, si el eco doppler no era concluyente.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El flujo hepático intraoperatorio y su ponderación por masa estimada del injerto predice el desarrollo de disfunción primaria del injerto de trasplante hepático cadavérico completo.
2. Un flujo arterial intraoperatorio por debajo de 180 ml/min se relaciona con un riesgo aumentado en dos veces de padecer disfunción primaria del injerto
3. Un flujo portal intraoperatorio por debajo de 1200 ml/min se relaciona con un riesgo aumentado en tres veces de padecer disfunción primaria del injerto.
4. Un flujo arterial intraoperatorio por debajo de 110 ml/min se asocia a un riesgo 16 veces mayor de desarrollar una situación irreversible de disfunción primaria del injerto, como es el fallo primario del injerto.
5. Los injertos con un Índice de Riesgo del Donante elevado, por encima de 1,7, tienen dos veces más riesgo de presentar un flujo arterial intraoperatorio < 180 ml/min.
6. Un flujo arterial por debajo de 180 ml/min es un factor pronóstico de mortalidad a 30 días y a 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, *et al.* Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Transplantation. 1998;66(3):302-10.
2. Routh D, Naidu S, Sharma S, *et al.* Changing pattern of donor selection criteria in deceased donor liver transplant: a review of literature. Journal of clinical and experimental hepatology. 2013;3(4):337-46.
3. Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005;11(10):1184-92.
4. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, *et al.* Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. Annals of surgery. 2005;242(4):556-63; discussion 63-5.
5. Mor E, Tillery W, Solomon H, *et al.* The predictive value of hepatocyte glycogen content on liver allograft biopsy. Correlation with early graft function. Transplantation. 1995;59(1):141-3.
6. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, *et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. Transplantation. 1993;55(4):807-13.
7. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, *et al.* Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology (Baltimore, Md). 1994;20(4 Pt 1):829-38.
8. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, *et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors.

Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2010;16(8):943-9.

9. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, *et al.* Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2000;13 Suppl 1:S154-7.

10. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, *et al.* Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center. Transplantation proceedings. 2002;34(4):1231-5.

11. Dhillon N, Walsh L, Kruger B, *et al.* A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. Journal of hepatology. 2010;53(1):67-72.

12. Broering DC, Topp S, Schaefer U, *et al.* Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. Journal of the American College of Surgeons. 2002;195(5):648-57.

13. Nemes B, Gelley F, Zadori G, *et al.* Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. Transplantation proceedings. 2010;42(6):2327-30.

14. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, *et al.* Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. Hepatology (Baltimore, Md). 1994;20(3):565-73.

15. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, *et al.* A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2003;16(11):794-800.

16. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, *et al.* How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2010;23(10):1023-32.
17. Pareja E, Cortes M, Hervas D, *et al.* A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2015;21(1):38-46.
18. Cieslak B, Lewandowski Z, Urban M, *et al.* Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. *Transplantation proceedings.* 2009;41(8):2985-8.
19. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, *et al.* Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2007;13(2):227-33.
20. Mathe Z, Paul A, Molmenti EP, *et al.* Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2011;31(7):1054-61.
21. Takaya S, Doyle H, Todo S, *et al.* Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 1995;27(2):1862-7.
22. Escorsell A, Mas A, Fernandez J, *et al.* Limitations of use of the noninvasive clearance of indocyanine green as a prognostic indicator of graft function in liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2012;44(6):1539-41.

23. Monbaliu D, Libbrecht L, De Vos R, *et al.* The extent of vacuolation in non-heart-beating porcine donor liver grafts prior to transplantation predicts their viability. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2008;14(9):1256-65.
24. Kremers WK, van IM, Kim WR, *et al.* MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2004;39(3):764-9.
25. Rull R, Vidal O, Momblan D, *et al.* Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2003;9(4):389-93.
26. Urena MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, *et al.* Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplantation proceedings.* 1998;30(7):3288-91.
27. Lawal A, Florman S, Fiel MI, *et al.* Identification of ultrastructural changes in liver allografts of patients experiencing primary nonfunction. *Transplantation proceedings.* 2005;37(10):4339-42.
28. Chui AK, Shi LW, Rao AR, *et al.* Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2000;32(7):2219-20.
29. Chen H, Peng CH, Shen BY, *et al.* Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT.* 2007;6(2):141-6.
30. Bispo M, Marcelino P, Marques HP, *et al.* Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver*

transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17(3):270-8.

31. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, *et al.* Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. Transplantation proceedings. 2012;44(2):320-3.

32. Ijtsma AJ, van der Hilst CS, de Boer MT, *et al.* The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2009;15(9):1050-5.

33. Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. Hepatology (Baltimore, Md). 1998;28(2):281-5.

34. Gao ZH. Seeking beyond rejection: an update on the differential diagnosis and a practical approach to liver allograft biopsy interpretation. Advances in anatomic pathology. 2009;16(2):97-117.

35. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, *et al.* Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015;35(1):156-63.

36. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, *et al.* Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2007;7(4):1003-9.

37. Corradini SG, Elisei W, De Marco R, *et al.* Preharvest donor hyperoxia predicts good early graft function and longer graft survival after liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005;11(2):140-51.

38. Uzun MA, Koksall N, Kadioglu H, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on regeneration following partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Surgery today*. 2009;39(7):592-7.
39. Ciria R, Briceno J, Rufian S, *et al.* Donation after cardiac death: where, when, and how? *Transplantation proceedings*. 2012;44(6):1470-4.
40. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, *et al.* Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(6):1584-93.
41. Lisman T, Leuvenink HG, Porte RJ, *et al.* Activation of hemostasis in brain dead organ donors: an observational study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(10):1959-65.
42. Corradini SG, Micheletta F, Natoli S, *et al.* High preoperative recipient plasma 7beta-hydroxycholesterol is associated with initial poor graft function after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005;11(12):1494-504.
43. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, *et al.* Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(4):783-90.
44. Braat AE, Blok JJ, Putter H, *et al.* The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(10):2789-96.

45. Silva MA, Mirza DF, Murphy N, *et al.* Intrahepatic complement activation, sinusoidal endothelial injury, and lactic acidosis are associated with initial poor function of the liver after transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):718-25.
46. Monbaliu D, de Vries B, Crabbe T, *et al.* Liver fatty acid-binding protein: an early and sensitive plasma marker of hepatocellular damage and a reliable predictor of graft viability after liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2005;37(1):413-6.
47. Shigeta T, Matsuno N, Obara H, *et al.* Functional recovery of donation after cardiac death liver graft by continuous machine perfusion preservation in pigs. *Transplantation proceedings*. 2012;44(4):946-7.
48. Obara H, Matsuno N, Enosawa S, *et al.* Pretransplant screening and evaluation of liver graft viability using machine perfusion preservation in porcine transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(4):959-61.
49. Qing DK, Dong JH, Han BL, *et al.* Cold preservation of pig liver grafts with warm ischemia and pentoxifylline-UW solution. *Archives of medical research*. 2006;37(4):449-55.
50. Zheng SG, Feng XB, He ZP, *et al.* [Experimental study on tolerance time limits from warm ischemia to cold preservation of liver grafts]. *Zhonghua gan zang bing za zhi* = *Zhonghua ganzangbing zazhi* = Chinese journal of hepatology. 2006;14(4):250-4.
51. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, *et al.* Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation*. 1988;46(4):517-22.
52. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, *et al.* Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Annals of surgery*. 2006;243(6):748-53; discussion 53-5.

53. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplantation proceedings*. 1999;31(5):2087-90.
54. Defamie V, Cursio R, Le Brigand K, *et al*. Gene expression profiling of human liver transplants identifies an early transcriptional signature associated with initial poor graft function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(6):1221-36.
55. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, *et al*. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2007;83(5):588-92.
56. Briceno J, Ciria R, de la Mata M, *et al*. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;90(5):530-9.
57. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(11):1594-606.
58. Rana A, Jie T, Porubsky M, *et al*. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clinical transplantation*. 2013;27(4):627-32.
59. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, *et al*. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *American*

journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9(2):318-26.

60. Friedman BH, Wolf JH, Wang L, *et al.* Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in patients undergoing liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2012;18(2):166-76.

61. Bahde R, Spiegel HU. Hepatic ischaemia-reperfusion injury from bench to bedside. The British journal of surgery. 2010;97(10):1461-75.

62. Aldrighetti L, Pulitano C, Arru M, *et al.* Impact of preoperative steroids administration on ischemia-reperfusion injury and systemic responses in liver surgery: a prospective randomized study. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2006;12(6):941-9.

63. Yip L, Dart RC. A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose. The New England journal of medicine. 2003;348(24):2471-2.

64. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, *et al.* Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. The New England journal of medicine. 1991;324(26):1852-7.

65. Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Experimental and clinical evidence for modification of hepatic ischaemia-reperfusion injury by N-acetylcysteine during major liver surgery. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2011;13(2):71-8.

66. Cavalcanti AB, De Vasconcelos CP, Perroni de Oliveira M, *et al.* Prostaglandins for adult liver transplanted patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):Cd006006.

67. Skerrett D, Mor E, Curtiss S, *et al.* Plasmapheresis in primary dysfunction of hepatic transplants. *Journal of clinical apheresis*. 1996;11(1):10-3.
68. Novelli G, Rossi M, Poli L, *et al.* Primary nonfunction: timing retransplantation versus hemodynamic parameters and kidney function. *Transplantation proceedings*. 2008;40(6):1854-7.
69. Abbasoglu O, Levy MF, Testa G, *et al.* Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation? *Transplantation*. 1998;66(5):598-601.
70. Molmenti EP, Levy MF, Molmenti H, *et al.* Correlation between intraoperative blood flows and hepatic artery strictures in liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(2):160-3.
71. Kim PT, Saracino G, Jennings L, *et al.* Ratio of hepatic arterial flow to recipient body weight predicts biliary complications after deceased donor liver transplantation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(12):1083-7.
72. Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Federation proceedings*. 1983;42(6):1662-6.
73. Liu C, Song JL, Lu WS, *et al.* Hepatic Arterial Buffer Response Maintains the Homeostasis of Graft Hemodynamics in Patient Receiving Living Donor Liver Transplantation. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(2):464-73.
74. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiological reviews*. 2009;89(4):1269-339.

75. Cantre D, Schuett H, Hildebrandt A, *et al.* Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *The British journal of surgery*. 2008;95(6):785-92.
76. Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, *et al.* Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14(1):96-9.
77. Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, *et al.* Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16(3):715-8.
78. Paulsen AW, Klintmalm GB. Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16(1):100-11.
79. Fayed N, Refaat EK, Yassein TE, *et al.* Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. *Journal of critical care*. 2013;28(5):775-82.
80. Pratschke S, Meimarakis G, Mayr S, *et al.* Arterial blood flow predicts graft survival in liver transplant patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(4):436-45.
81. Castillo-Suescun F, Oniscu GC, Hidalgo E. Hemodynamic consequences of spontaneous splenorenal shunts in deceased donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(8):891-5.

82. Lo CM, Liu CL, Fan ST. Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(6):626-8.
83. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, *et al*. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *European journal of internal medicine*. 2014;25(9):795-802.
84. Hori T, Yagi S, Iida T, *et al*. Optimal systemic hemodynamic stability for successful clinical outcomes after adult living-donor liver transplantation: prospective observational study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(7 Pt 2):e170-8.
85. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, *et al*. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(5):896-903; discussion -5.
86. Gu L, Fang H, Li F, *et al*. Impact of hepatic arterial hemodynamics in predicting early hepatic arterial thrombosis in pediatric recipients younger than three yr after living donor liver transplantation. *Pediatric transplantation*. 2015;19(3):273-8.
87. Panaro F, Gallix B, Bouyabrine H, *et al*. Liver transplantation and spontaneous neovascularization after arterial thrombosis: "the neovascularized liver". *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(9):949-57.
88. Perez-Saborido B, Pacheco-Sanchez D, Barrera-Rebollo A, *et al*. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2011;43(3):749-50.

89. Marin-Gomez LM, Bernal-Bellido C, Alamo-Martinez JM, *et al.* Intraoperative hepatic artery blood flow predicts early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(7):2078-81.
90. Pulitano C, Joseph D, Sandroussi C, *et al.* Postreperfusion microcirculatory derangements after liver transplantation: Relationship to hemodynamics, serum mediators, and outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2017;23(4):527-36.
91. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, *et al.* Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(3):233-40.
92. Alkofer B, Samstein B, Guarrera JV, *et al.* Extended-donor criteria liver allografts. *Seminars in liver disease*. 2006;26(3):221-33.
93. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, *et al.* Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(5):1265-70.
94. Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *Journal of hepatology*. 2006;45(4):484-8.
95. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, *et al.* The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(2):419-25.

96. Wang HQ, Yang JY, Yan LN. Hemihepatic versus total hepatic inflow occlusion during hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(26):3158-64.
97. Ceglarek U, Kresse K, Becker S, *et al*. Circulating sterols as predictors of early allograft dysfunction and clinical outcome in patients undergoing liver transplantation. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*. 2016;12(12):182.
98. Berendes E, Lippert G, Loick HM, *et al*. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10(5):598-602.
99. D'Ancona G, Parrinello M, Santise G, *et al*. Intraoperative validation of a new system for invasive continuous cardiac output measurement. *Intensive care medicine*. 2009;35(5):943-7.
100. Laustsen J, Pedersen EM, Terp K, *et al*. Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996;12(1):91-6.
101. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB, *et al*. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest*. 1995;107(1):218-24.
102. Reck T, Steinbauer F, Steinbauer M, *et al*. Impact of arterialization on hepatic oxygen supply, tissue energy phosphates, and outcome after liver transplantation in the rat. *Transplantation*. 1996;62(5):582-7.
103. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, *et al*. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(5):726-35.

104. Puhl G, Schaser KD, Pust D, *et al.* Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005;11(5):555-63.
105. Kelly DM, Shiba H, Nakagawa S, *et al.* Hepatic blood flow plays an important role in ischemia-reperfusion injury. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17(12):1448-56.
106. Lisik W, Gontarczyk G, Kosieradzki M, *et al.* Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. Transplantation proceedings. 2007;39(2):371-2.
107. Gastaca M, Prieto M, Valdivieso A, *et al.* Intraoperative Portal Flow of Less Than 1 Liter per Minute After Orthotopic Liver Transplantation Is Not Associated Per Se With an Increased Rate of Early Graft Dysfunction. Transplantation proceedings. 2016;48(7):2495-8.
108. Teramoto K, Bowers JL, Kruskal JB, *et al.* Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. Transplantation. 1993;56(5):1076-82.
109. Zapletal C, Jahnke C, Mehrabi A, *et al.* Quantification of liver perfusion by dynamic magnetic resonance imaging: experimental evaluation and clinical pilot study. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2009;15(7):693-700.

110. Klar E, Angelescu M, Zapletal C, *et al.* Prediction of primary graft failure by intraoperative quantification of liver perfusion. *Transplantation proceedings.* 2001;33(1-2):1370-1.
111. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiological reviews.* 1971;51(1):23-65.
112. Wu TJ, Dahiya D, Lee CS, *et al.* Impact of portal venous hemodynamics on indices of liver function and graft regeneration after right lobe living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2011;17(9):1035-45.
113. Heinemann A, Wischhusen F, Puschel K, *et al.* Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 1999;5(5):366-8.
114. DeLand FH, North WA. Relationship between liver size and body size. *Radiology.* 1968;91(6):1195-8.
115. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, *et al.* Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 1995;1(5):296-301.
116. Briceno J, Marchal T, Padillo J, *et al.* Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation.* 2002;74(4):522-6.

117. Furukawa H, Todo S, Imventarza O, *et al.* Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation*. 1991;51(5):1000-4.
118. Adam R, Bismuth H, Diamond T, *et al.* Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* (London, England). 1992;340(8832):1373-6.
119. Sibulesky L, Li M, Hansen RN, *et al.* Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Liver Transplantation: A Single Center Experience. *Annals of transplantation*. 2016;21:145-51.
120. Graham JA, Guarrera JV. "Resuscitation" of marginal liver allografts for transplantation with machine perfusion technology. *Journal of hepatology*. 2014;61(2):418-31.
121. Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the cold preserved rat liver by hypothermic oxygenated machine perfusion. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(5 Pt 1):903-12.
122. Guarrera JV, Estevez J, Boykin J, *et al.* Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models. *Transplantation proceedings*. 2005;37(1):323-5.
123. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, *et al.* Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Annals of hepatology*. 2016;15(1):53-60.
124. Blok JJ, Braat AE, Adam R, *et al.* Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver transplantation :*

official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2012;18(1):112-9.

125. Mueller AR, Platz KP, Krause P, *et al.* Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2000;13 Suppl 1:S158-61.

126. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, *et al.* Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. Transplantation proceedings. 2008;40(3):789-91.

RESUMEN EN CASTELLANO Y EN INGLÉS

RESUMEN EN CASTELLANO

TÍTULO

Medición de la hemodinámica hepática intraoperatoria en cirugía de trasplante hepático ortotópico cadavérico y su relación con la disfunción primaria del injerto.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento de elección para pacientes afectados de enfermedad hepática terminal, con supervivencias al año mayores al 80 % en la mayoría de centros especializados. En un intento por aumentar el número de injertos hepáticos cadavéricos, se buscan nuevas fuentes de obtención de órganos para expandir el reservorio de donantes actual. De esta necesidad nace el concepto de donante “marginal” o “donante con criterios expandidos”. No obstante, la utilización de este tipo de injertos no está exenta de problemas importantes y puede llevar a resultados adversos a corto y largo plazo. Son injertos que presentan un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI), disfunción tardía y de complicaciones biliares intrahepáticas. La presencia de disfunción primaria del injerto, definida por los criterios de Olthoff, tras la realización de un trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico condiciona la supervivencia del injerto y la necesidad de retrasplante precoz. Para asegurar una correcta función del injerto es importante una adecuada masa del mismo y un correcto aporte sanguíneo. En el intraoperatorio, la medición del flujo arterial y venoso, después el implante, podrían ser de utilidad para predecir el desarrollo de disfunción precoz del injerto.

OBJETIVO

Demostrar que las alteraciones de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios tras la reperusión predicen de manera precoz el desarrollo de disfunción precoz del injerto hepático completo de donación cadavérica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional, de una cohorte única de pacientes ($n= 195$), con una recogida prospectiva y un análisis retrospectivo de los datos. Se ha llevado a cabo en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El periodo del estudio está comprendido entre Enero 2008 y diciembre 2014. La medida de los flujos intraoperatorios se realizó con un medidor de flujos VeriQ, basados en la medición del tiempo de tránsito (MFTT) y con tecnología Doppler. La DPI fue definida según la clasificación de Olthoff. Las variables cuantitativas de expresarán en forma de medias y desviaciones típicas. Si se cumple una distribución normal de los datos (basados en el test de Kolgomorov-Smirnov) se comparan los datos mediante la prueba de la T de Student, en caso contrario, se aplicarán la U-Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis en función de que sean 2 ó más grupos comparables. Las variables cualitativas y la medición de riesgos se analizarán mediante el test de la X^2 . Los análisis predictivos se realizan utilizando las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). El análisis de supervivencia se realizará mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El análisis multivariante de disfunción del injerto, se llevará a cabo mediante un test de regresión logística binaria y el análisis multivariante de factores pronósticos mediante un modelo de regresión de Cox. Se considera estadísticamente significativa una $p < 0.05$

RESULTADOS

Se identificaron 54 casos de DPI (27,70%), de los que 5 conllevaron un retrasplante urgente (9,30%). La media de supervivencia del grupo que presentó disfunción primaria del injerto fue de 56,47 meses (IC 95%: 47,76- 65,17) y del grupo sin disfunción primaria del injerto fue de 64,55 meses (IC 95%: 59,79-69,31), $p=0,18$. La probabilidad de pérdida del injerto a los 30 días y 6 meses fue de los pacientes que desarrollaron DPI fue de 11,5% y 25,90%, entre los que no se produjo DPI fue del 0,7% y 11,30%. En relación al flujo portal hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de DPI (Grupo DPI: $1.363,84 \pm 602,06$ ml/min frente a Grupo No-DPI: $1.606,73 \pm 491,51$ ml/min, $p=0,01$), al flujo arterial (Grupo DPI: $227,74 \pm 134,13$ ml/min frente a Grupo No-DPI: $279,67 \pm 152,87$ ml/min, $p<0,01$), al flujo hepático total (Grupo DPI: $1.591,81 \pm 631,07$ ml/min frente a Grupo No-DPI: $1.883,28 \pm 513,15$ ml/min, $p<0,01$). El análisis univariante demostró que tanto las mediciones hemodinámicas intraoperatorias como ajustadas a la masa estimada del injerto, el tiempo de isquemia fría, el tiempo de isquemia total y la necesidad de plasma postoperatorio se asocian con el desarrollo de DPI ($p<0,05$). En el análisis multivariante el flujo portal, el flujo hepático arterial y el tiempo de isquemia fría demostraron su asociación con el desarrollo de disfunción primaria del injerto ($p<0,01$). El análisis multivariante mediante modelo de regresión de COX muestra que el flujo hepático arterial intraoperatorio es factor pronóstico de mortalidad del paciente a los 30 días ($p<0,049$). El análisis multivariante mediante modelo de regresión de COX muestra que el flujo hepático arterial intraoperatorio es factor pronóstico de mortalidad del paciente a los 6 meses ($p<0,01$).

CONCLUSIONES

1. El flujo hepático intraoperatorio y su ponderación por masa estimada del injerto predice el desarrollo de disfunción primaria del injerto de trasplante hepático cadavérico completo.
2. Un flujo arterial intraoperatorio por debajo de 180 ml/min se relaciona con un riesgo aumentado en dos veces de padecer disfunción primaria del injerto
3. Un flujo portal intraoperatorio por debajo de 1200 ml/min se relaciona con un riesgo aumentado en tres veces de padecer disfunción primaria del injerto.
4. Un flujo arterial intraoperatorio por debajo de 110 ml/min se asocia a un riesgo 16 veces mayor de desarrollar una situación irreversible de disfunción primaria del injerto, como es el fallo primario del injerto.
5. Los injertos con un Índice de Riesgo del Donante elevado, por encima de 1,7, tienen dos veces más riesgo de presentar un flujo arterial intraoperatorio < 180 ml/min.
6. Un flujo arterial por debajo de 180 ml/min es un factor pronóstico de mortalidad a 30 días y a 6 meses.

SUMMARY

TITLE

Measurement of intraoperative hepatic hemodynamics in cadaveric orthotopic liver transplantation and its relation to early allograft dysfunction.

BACKGROUND

Liver transplantation has become the treatment of choice for patients with end stage liver disease, with survivals greater than 80% in most specialized centers each year. In an attempt to increase the number of cadaveric liver grafts, new sources of organ procurement are being sought to expand the current donor reservoir. From this need is born the concept of "marginal" donor or "expanded criteria donor ". However, the use of this type of graft is not without major problems and can lead to short- and long-term adverse outcomes. They are grafts that present an increased risk of early allograft dysfunction (EAD), late dysfunction and intrahepatic biliary complications. The presence of early allograft dysfunction following the performance of an orthotopic liver transplantation of a cadaveric donor conditions graft survival and the need for early retransplantation. To ensure a correct function of the graft is important an adequate liver mass and a correct blood supply. In the intraoperative period, measurement of arterial and venous flow, after implantation, could be useful to predict the development of early graft dysfunction.

OBJECTIVE

To demonstrate that alteration in intraoperative hepatic flow after reperfusion predicts development of early allograft dysfunction of cadaveric donation.

MATERIAL AND METHOD

This is an observational study of a single cohort of patients ($n = 195$), with a prospective collection and a retrospective analysis of the data. It has been carried out in the liver transplantation unit of the Gregorio Maranon Hospital. The study period ranged from January 2008 to December 2014. Measurements of intraoperative flows were performed using a VeriQ flow meter, based on transit time measurement (MFTT) and Doppler technology. The EAD was defined according to the classification previously validated by Olthoff. Quantitative variables expressed as means and standard deviations. If a normal distribution of data (based on the Kolmogorov-Smirnov test) data were compared using the t-test of Student met. The qualitative variables and risk measurement will be analyzed using the X2 test. Predictive analysis is performed using ROC curves (Receiver Operating Characteristic). Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier survival curves. Multivariate analysis of survival was performed using a Cox regression model a $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

54 cases of early allograft dysfunction (EAD) were identified (27.70%), of which 5 managed to reach an urgent retransplant (9.30%). The mean survival of the group with primary graft dysfunction was 56.47 months (95% CI: 47.76 -65.17), and the group without primary graft dysfunction was 64.55 months (95% C I: 59.79-69.31) ($p = 0, 18$). The probability of loss of graft at 30 days and 6 months was of patients who developed EAD was 11.5% and 25.90%, among whom no EAD was produced was 0.7% and 11.30%. In relation to the portal flow there were significant differences in the development of EAD (Group EAD: $1,363.84 \pm 602.06$ ml / min versus Non-EAD Group: $1,606.73 \pm 491.51$ ml / min, $p = 0, 01$), to the hepatic arterial flow (Group EAD: 227.74 ± 134.13 ml / min versus Non-EAD Group: 279.67 ± 152.87 ml / min, $p < 0.01$), to total hepatic flow EAD: 1591.81 ± 631.07 ml / min versus No-EAD Group: $1,883.28 \pm 513.15$ ml / min, $p < 0.01$). Univariate analysis showed that in addition to intraoperative hemodynamic measurements as adjusted for the estimated graft mass, cold ischemia time, total ischemia time, and the need for postoperative plasma were associated with the development of EAD ($p < 0.05$). In the multivariate analysis portal flow, hepatic arterial flow and cold ischemia time demonstrated its association with the development of early allograft dysfunction ($p < 0.01$). Multivariate analysis using the COX regression model shows that hepatic arterial flow is a prognostic factor of patient mortality at 30 days ($p < 0.049$). Multivariate analysis using the COX regression model shows that intraoperative hepatic arterial flow is a prognostic factor of patient mortality at 6 months ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS

1. Measurement of intraoperative hepatic flow and its estimated mass weighting of the graft predict the development of early allograft dysfunction.
2. An intraoperative arterial flow below 180 ml / min is associated with a two-fold increase risk of early allograft dysfunction
3. An intraoperative portal flow below 1200 mL / min is associated with a tree-fold increased risk of early allograft dysfunction.
4. An intraoperative arterial flow below 110 ml / min is associated with an 16 fold increase of initial poor function.
5. Grafts with an elevated Donor Risk Index, up 1.7, are twice as likely to present an intraoperative arterial flow <180 ml / min.
6. An arterial flow below 180 ml / min is a predictive factor of 30-day mortality and 6-month survival.

ANEXOS

En el siguiente apartado se exponen análisis, datos intermedios y tablas de menor relevancia para los resultados del presente trabajo. El orden se corresponde con la aparición de los Resultados en el texto.

En primer lugar se exponen los resultados del análisis de variables del donante, la preservación, el receptor y el intraoperatorio y su relación con la disfunción primaria del injerto. Cuando la variable seguía una distribución normal estudiada por el Test de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó el test t.Student para muestras independiente, en cambio cuando la distribución fue no paramétrica el test utilizado para el contraste de hipótesis fue la U-Mann-Whitney o el test de Kruskall Wallis, según fueses dos o más variables. Para cada variable vienen recogidos datos de la media, la mediana, la desviación típica, la varianza, el límite superior y el límite inferior y el rango.

En el ANEXO B se realiza el estudio del DRI y su relación tanto con la disfunción primaria del injerto y la hemodinámica hepática intraoperatorio

El ANEXO C, D y E se basa en el análisis de supervivencia según los diferentes puntos de corte marcadas para la hemodinámica hepática. Curvas de Kaplan Meier para análisis de supervivencia y análisis de regresión de COX para evaluar factores pronósticos de supervivencia a 30 días y a 6 meses.

Por último se han realizado una serie de análisis complementarias y no relacionados con los objetivos del estudio actual, pero que creemos que reafirman la importancia de los resultados observados y dan consistencia al estudio. El ANEXO F analiza la relación de las variables analizadas previamente para DPI pero estudiando el estadio más grave de DPI como es el FPI. A parte, se incluyen tablas que relación variables intermedias para los puntos de corte establecidos para el flujo portal, flujo arterial y el DRI.

**ANEXO A. FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS Y SU RELACIÓN
CON LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO HEPÁTICO COMPLETO
CADAVERÍCO.**

	Flujo arterial intraop eratorio	Flujo portal intraoper atorio	Flujo hepático total intraopera torio	Flujo arterial MHEx100g	Flujo portal MHEx100 g	Flujo hepático total MHEx100 g
Válidos	195	192	192	195	192	192
Media	265,29	1538,43	1801,30	17,1841	101,0268	118,0104
Mediana	230,00	1500,00	1835,00	14,6653	97,9142	114,7416
Desv. típ.	149,454	534,651	562,716	9,91570	39,70461	42,50808
Mínimo	20	200	220	1,37	13,67	15,04
Máximo	850	3500	3814	64,20	236,11	257,29

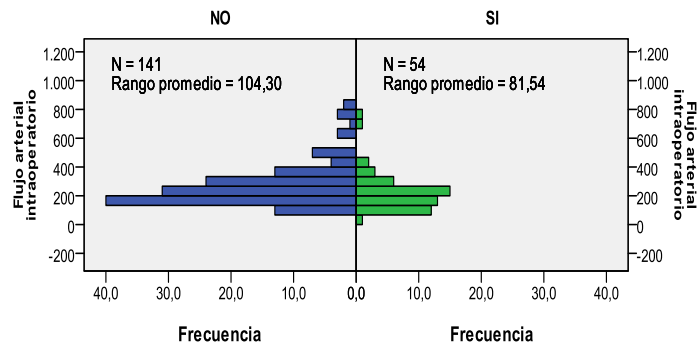
Análisis para Flujo arterial intraoperatorio.

Disfunción Primaria Injerto		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	Media	227,74	18,278
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	191,08
		Límite superior	264,40
	Media recortada al 5%	213,37	
	Mediana	212,50	
	Varianza	18039,969	
	Desv. típ.	134,313	
	Mínimo	20	
	Máximo	750	
	Rango	730	
	Media	279,67	12,874
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	254,21
		Límite superior	305,12
	Media recortada al 5%	263,50	
	Mediana	240,00	
	Varianza	23370,481	
	Desv. típ.	152,874	
	Mínimo	80	
	Máximo	850	
	Rango	770	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,175	54	,000
NO	,192	141	,000

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

DisfunciónPrimarialInjerto



N total	195
U de Mann-Whitney	4.696,000
W de Wilcoxon	14.707,000
Probar estadística	4.696,000
Error típico	352,341
Estadística de prueba estandarizada	2,523
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,012

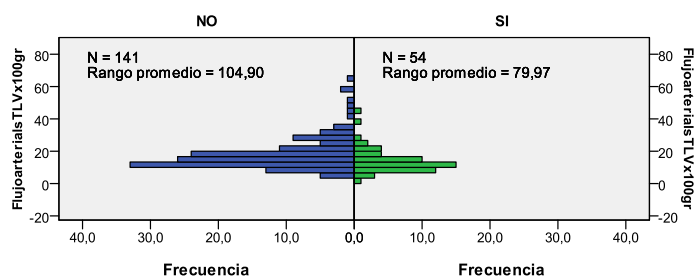
Análisis para Flujo arterial intraoperatorio por MHE injerto por 100 gramos

Disfunción Primaria Injerto			Estadístico	Error típ.
Flujo arterial MHE x100gr	SI	Media	14,2941	1,02095
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	12,2464
			Límite superior	16,3419
		Media recortada al 5%	13,5943	
		Mediana	13,0447	
		Varianza	56,286	
		Desv. típ.	7,50240	
		Mínimo	1,37	
		Máximo	44,00	
		Rango	42,63	
	NO	Media	18,2909	,88519
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,5408
			Límite superior	20,0409
		Media recortada al 5%	17,0768	
		Mediana	15,5362	
		Varianza	110,482	
		Desv. típ.	10,51102	
		Mínimo	3,89	
		Máximo	64,20	
		Rango	60,30	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,148	54	,005
NO	,166	141	,000

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

DisfunciónPrimariaInjerto



N total	195
U de Mann-Whitney	4.780,500
W de Wilcoxon	14.791,500
Probar estadística	4.780,500
Error típico	352,650
Estadística de prueba estandarizada	2,761
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,006

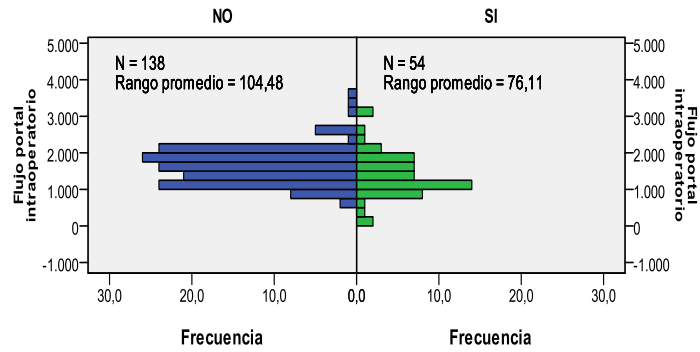
Análisis para Flujo portal intraoperatorio

Disfunción Primaria Injerto		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	Media	1363,89	81,930
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1199,56
		Límite superior	1528,22
	Media recortada al 5%	1337,43	
	Mediana	1275,00	
	Varianza	362477,044	
	Desv. típ.	602,061	
	Mínimo	200	
	Máximo	3200	
	Rango	3000	
	Media	1606,73	41,841
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1524,00
		Límite superior	1689,47
	Media recortada al 5%	1585,97	
	Mediana	1600,00	
	Varianza	241587,205	
	Desv. típ.	491,515	
	Mínimo	500	
	Máximo	3500	
	Rango	3000	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,114	54	,076
NO	,139	138	,000

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

DisfunciónPrimariaInjerto



N total	192
U de Mann-Whitney	4.827,000
W de Wilcoxon	14.418,000
Probar estadística	4.827,000
Error típico	345,322
Estadística de prueba estandarizada	3,188
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,001

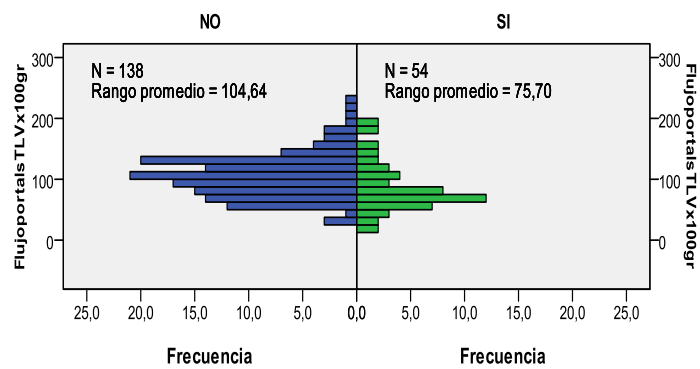
Análisis para Flujo portal intraoperatorio por MHE injerto * 100 gramos

Disfunción Primaria Injerto			Estadístico	Error típ.
Flujo portal MHE x100gr	SI	Media	88,3111	5,79267
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	76,6925
			Límite superior	99,9297
		Media recortada al 5%	86,4148	
		Mediana	76,8427	
		Varianza	1811,974	
		Desv. típ.	42,56729	
		Mínimo	13,67	
		Máximo	197,12	
		Rango	183,45	
	NO	Media	106,0026	3,19440
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	99,6858
			Límite superior	112,3193
		Media recortada al 5%	104,4685	
		Mediana	105,1079	
		Varianza	1408,180	
		Desv. típ.	37,52573	
		Mínimo	25,41	
		Máximo	236,11	
		Rango	210,69	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,151	54	,004
NO	,056	138	,200 [*]

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

DisfunciónPrimariaInjerto



N total	192
U de Mann-Whitney	4.849,000
W de Wilcoxon	14.440,000
Probar estadística	4.849,000
Error típico	346,196
Estadística de prueba estandarizada	3,244
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,001

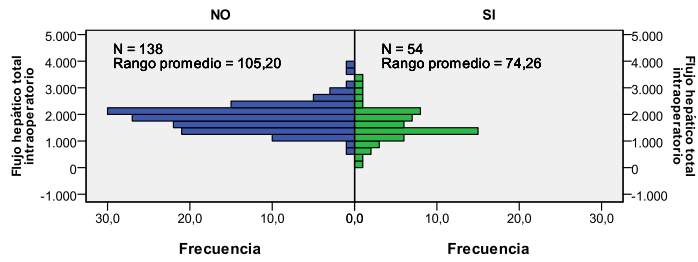
Análisis para Flujo hepático total

Disfunción Primaria Injerto			Estadístico	Error típ.
Flujo hepático total intraoperatorio	SI	Media	1591,81	85,878
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1419,56
			Límite superior	1764,06
		Media recortada al 5%	1574,54	
		Mediana	1455,00	
		Varianza	398253,512	
		Desv. típ.	631,073	
		Mínimo	220	
		Máximo	3350	
	NO	Rango	3130	
		Media	1883,28	43,682
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1796,90
			Límite superior	1969,65
		Media recortada al 5%	1863,60	
		Mediana	1917,00	
		Varianza	263324,727	
		Desv. típ.	513,152	
		Mínimo	740	
		Máximo	3814	
		Rango	3074	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,101	54	,200 [*]
NO	,078	138	,039

Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

DisfunciónPrimariaInjerto



N total	192
U de Mann-Whitney	4.927,000
W de Wilcoxon	14.518,000
Probar estadística	4.927,000
Error típico	346,165
Estadística de prueba estandarizada	3,469
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,001

Análisis para Flujo hepático total intraoperatorio por MHE por 100 gramos

Disfunción Primaria Injerto			Estadístico	Error típ.
Flujo hepático total MHE x100gr	SI	Media	102,6163	6,01476
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	90,5523
			Límite superior	114,6804
		Media recortada al 5%	101,1078	
		Mediana	95,5803	
		Varianza	1953,576	
		Desv. típ.	44,19928	
		Mínimo	15,04	
		Máximo	213,02	
		Rango	197,99	
	NO	Media	124,0341	3,44042
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	117,2309
			Límite superior	130,8373
		Media recortada al 5%	122,2497	
		Mediana	121,9979	
		Varianza	1633,440	
		Desv. típ.	40,41584	
		Mínimo	40,66	
		Máximo	257,29	
		Rango	216,63	

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,113	54	,081
NO	,066	138	,200*

		Prueba T para la igualdad de medias				
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Flujo hepático total MHEx100gr	Se han asumido varianzas iguales	,002	-21,41780	6,66230	34,55937	8,27622
	No se han asumido varianzas iguales	,003	-21,41780	6,92920	35,18462	7,65098

Análisis para flujo arterial < 180 ml/min

Tabla de contingencia Flujo arterial <180ml/min * Disfunción Primaria Injerto					
			DisfunciónPrimariaInjerto		Total
			SI	NO	
Flujo arterial <180ml/min	<180 ml/min	Recuento	23	35	58
		% del total	11,8%	17,9%	29,7%
	>180 ml/min	Recuento	31	106	137
		% del total	15,9%	54,4%	70,3%
Total		Recuento	54	141	195
		% del total	27,7%	72,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,900 ^a	1	,015		
Corrección por continuidad ^b	5,081	1	,024		
Razón de verosimilitudes	5,686	1	,017		
Estadístico exacto de Fisher				,022	,013
Asociación lineal por lineal	5,870	1	,015		
N de casos válidos	195				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo arterial <180 (<180 / >180)	2,247	1,160	4,352
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	1,753	1,125	2,731
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,780	,621	,979
N de casos válidos	195		

Análisis para Flujo portal < 1200ml/min

Tabla de contingencia Flujo portal <1200ml/min * Disfunción Primaria Injerto					
			Disfunción Primaria Injerto		Total
			SI	NO	
Flujo portal <1200 ml/min	<1200 ml/min	Recuento	26	34	60
		% del total	13,5%	17,7%	31,2%
	>1200 ml/min	Recuento	28	104	132
		% del total	14,6%	54,2%	68,8%
Total		Recuento	54	138	192
		% del total	28,1%	71,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,986 ^a	1	,002		
Corrección por continuidad ^b	8,921	1	,003		
Razón de verosimilitudes	9,615	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	9,934	1	,002		
N de casos válidos	192				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo portal <1200 ml/min (<1200ml/min / >1200ml/min)	2,840	1,469	5,492
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	2,043	1,318	3,166
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,719	,567	,913
N de casos válidos	192		

Análisis para Flujo hepático total < 1.500 ml/min

Tabla de contingencia Flujo hepático total <1500 ml/min * Disfunción Primaria Injerto					
			Disfunción Primaria Injerto		Total
			SI	NO	
Flujo hepático total< 1500 ml/min	<1500 ml/min	Recuento	28	36	64
		% del total	14,6%	18,8%	33,3%
	>1500 ml/min	Recuento	26	102	128
		% del total	13,5%	53,1%	66,7%
Total		Recuento	54	138	192
		% del total	28,1%	71,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,594 ^a	1	,001		
Corrección por continuidad ^b	10,464	1	,001		
Razón de verosimilitudes	11,221	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	11,534	1	,001		
N de casos válidos	192				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo hepático total < 1500 ml/min (<1500 / >1500)	3,051	1,585	5,875
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	2,154	1,385	3,349
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,706	,559	,891
N de casos válidos	192		

Análisis para Flujo arterial por 100 gramos de MHE < 13 ml/min

Tabla de contingencia Flujo arterial sTLVx100g < 13 ml /min * Disfunción Primaria Injerto					
			Disfunción Primaria Injerto		Total
			SI	NO	
Flujo arterial MHE x100g < 13 ml /min*100g	<13 ml/min*100g	Recuento	26	49	75
		% del total	13,3%	25,1%	38,5%
	> 13 ml/min*100g	Recuento	28	92	120
		% del total	14,4%	47,2%	61,5%
Total		Recuento	54	141	195
		% del total	27,7%	72,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,961 ^a	1	,085		
Corrección por continuidad ^b	2,422	1	,120		
Razón de verosimilitudes	2,920	1	,087		
Estadístico exacto de Fisher				,101	,061
Asociación lineal por lineal	2,945	1	,086		
N de casos válidos	195				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo arterial MHEx100g < 13 ml /min (<13 ml/min*100g / > 13 ml/min*100g)	1,743	,923	3,295
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	1,486	,948	2,328
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,852	,703	1,033
N de casos válidos	195		

Análisis para Flujo portal por 100 gramos de masa hepática estimada < 76,84 ml/min*100gr.

Tabla de contingencia Flujo portal MHE x100g < 76,84 ml/min * Disfunción Primaria Injerto					
			Disfunción Primaria Injerto		Total
			SI	NO	
Flujo portal sTLVx100g < 76,84 ml/min*100g	< 76,84 ml/min*100g	Recuento	27	33	60
		% del total	14,1%	17,2%	31,2%
	> 76,84 ml/min*100g	Recuento	27	105	132
		% del total	14,1%	54,7%	68,8%
Total		Recuento	54	138	192
		% del total	28,1%	71,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,294 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	11,110	1	,001		
Razón de verosimilitudes	11,816	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	12,230	1	,000		
Prueba de McNemar				,519 ^c	
N de casos válidos	192				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo portal MHE x100g < 76 ml/min (< 76,84 ml/min / > 76,84 ml/min)	3,182	1,642	6,165
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	2,200	1,420	3,408
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,691	,541	,883
N de casos válidos	192		

Análisis Flujo hepático total por 100 gramos de MHE < 95,56 ml/min*100gr

Tabla de contingencia Fñujo Hepatico Total < 95,56mlmin * Disfunción Primaria Injerto					
			DisfunciónPrimariaInjerto		Total
			SI	NO	
Flujo Hepatico Total < 95,56ml/min*100g	<95,56ml/min	Recuento	27	35	62
		% del total	14,1%	18,2%	32,3%
	>95,56ml/min	Recuento	27	103	130
		% del total	14,1%	53,6%	67,7%
Total	Recuento		54	138	192
	% del total		28,1%	71,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,776 ^a	1	,001		
Corrección por continuidad ^b	9,678	1	,002		
Razón de verosimilitudes	10,401	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	10,719	1	,001		
N de casos válidos	192				

Estimación de riesgos			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Flujo Hepático Total < 95,56ml/min (<95,56ml/min / >95,56ml/min)	2,943	1,526	5,677
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = SI	2,097	1,351	3,254
Para la cohorte Disfunción Primaria Injerto = NO	,712	,563	,902
N de casos válidos	192		

ANEXO B. ÍNDICE DE RIESGO DE DONANTE Y SU RELACIÓN CON LA MEDICIÓN DE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA INTRAOPERATORIA.

Estadísticos		
DRI		
N	Válidos	195
	Perdidos	0
Media		1,5888
Mediana		1,6600
Desv. típ.		,31248
Mínimo		,92
Máximo		2,02

Descriptivos				
Disfunción Primaria Injerto		Estadístico		Error típ.
DRI	SI	Media	1,6183	,03987
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,5384
			Límite superior	1,6983
		Media recortada al 5%		1,6324
		Mediana		1,6550
		Varianza		,086
		Desv. típ.		,29298
		Mínimo		,96
		Máximo		2,01
		Rango		1,05
	NO	Media	1,5774	,02694
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,5242
			Límite superior	1,6307
		Media recortada al 5%		1,5888
		Mediana		1,6700
		Varianza		,102
		Desv. típ.		,31991
		Mínimo		,92
		Máximo		2,02
		Rango		1,10

Disfunción Primaria Injerto	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
SI	,130	54	,023
NO	,173	141	,000

DRI 1,70

DRI 1,7					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	>1,7	93	47,7	47,7	47,7
	<1,7	102	52,3	52,3	100,0
	Total	195	100,0	100,0	

Tabla de contingencia Disfunción Primaria Injerto * DRI1.7					
			DRI1.7		Total
			>1,7	<1,7	
Disfunción Primaria Injerto	SI	Recuento	25	29	54
		% del total	12,8%	14,9%	27,7%
	NO	Recuento	68	73	141
		% del total	34,9%	37,4%	72,3%
Total		Recuento	93	102	195
		% del total	47,7%	52,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,058 ^a	1	,809		
Corrección por continuidad ^b	,007	1	,935		
Razón de verosimilitudes	,058	1	,809		
Estadístico exacto de Fisher				,873	,468

N de casos válidos	195
--------------------	-----

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Disfunción Primaria Injerto (SI / NO)	,925	,494	1,735
Para la cohorte DRI 1.7 = >1,7	,960	,687	1,341
Para la cohorte DRI 1.7 = <1,7	1,037	,773	1,392
N de casos válidos	195		

Flujo arterial (ml/min)* DRI

	DRI1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	>1,7	Media	237,05	12,837
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	211,56
			Límite superior	262,55
		Media recortada al 5%	224,20	
		Mediana	215,00	
		Varianza	15325,508	
		Desv. típ.	123,796	
		Mínimo	20	
		Máximo	750	
		Rango	730	
	<1,7	Media	291,03	16,432
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	258,43
			Límite superior	323,63
		Media recortada al 5%	274,93	
		Mediana	250,00	
		Varianza	27540,544	
		Desv. típ.	165,953	

		Mínimo	80	
		Máximo	850	
		Rango	770	

DRI1.7	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,144	93	,000
<1,7	,184	102	,000

Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr (ml/min*100g)*DRI

	DRI 1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial MHE x100gr	>1,7	Media	15,3883	,83082
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	13,7382
			Límite superior	17,0384
		Media recortada al 5%	14,5528	
		Mediana	13,2003	
		Varianza	64,195	
		Desv. típ.	8,01218	
		Mínimo	1,37	
		Máximo	47,22	
		Rango	45,85	
	<1,7	Media	18,8214	1,10570
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,6280
			Límite superior	21,0148
		Media recortada al 5%	17,5686	
		Mediana	16,3565	
		Varianza	124,703	
		Desv. típ.	11,16704	
		Mínimo	3,89	
		Máximo	64,20	
		Rango	60,30	

DRI 1.7	Kolmogorov-Smirnov^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,154	93	,000
<1,7	,175	102	,000

Flujo portal (ml/min)

	DRI1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	>1,7	Media	1518,48	60,874
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1397,56
			Límite superior	1639,40
		Media recortada al 5%	1499,88	
		Mediana	1500,00	
		Varianza	340914,142	
		Desv. típ.	583,879	
		Mínimo	200	
		Máximo	3300	
		Rango	3100	
	<1,7	Media	1556,79	48,725
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1460,11
			Límite superior	1653,47
		Media recortada al 5%	1536,99	
		Mediana	1500,00	
		Varianza	237415,056	
		Desv. típ.	487,253	
		Mínimo	500	
		Máximo	3500	
		Rango	3000	

DRI1.7	Kolmogorov-Smirnov^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,129	92	,001
<1,7	,112	100	,004

Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr (ml/min*100g)

	DRI 1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo portal MHE x100gr	>1,7	Media	99,1396	4,17697
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	90,8425
			Límite superior	107,4366
		Media recortada al 5%	97,8028	
		Mediana	97,2313	
		Varianza	1605,128	
		Desv. típ.	40,06405	
		Mínimo	13,67	
		Máximo	206,56	
		Rango	192,89	
	<1,7	Media	102,7631	3,94927
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	94,9269
			Límite superior	110,5993
		Media recortada al 5%	101,2473	
		Mediana	98,6941	
		Varianza	1559,670	
		Desv. típ.	39,49266	
		Mínimo	25,41	
		Máximo	236,11	
		Rango	210,69	

DRI 1.7	Kolmogorov-Smirnov^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,084	92	,116
<1,7	,080	100	,117

Flujo hepático total (ml/min)

	DRI 1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo hepático total intraoperatorio	>1,7	Media	1753,86	63,241
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1628,24
			Límite superior	1879,48
		Media recortada al 5%	1743,56	
		Mediana	1795,00	
		Varianza	367947,507	
		Desv. típ.	606,587	
		Mínimo	220	
		Máximo	3515	
		Rango	3295	
	<1,7	Media	1844,95	51,834
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1742,10
			Límite superior	1947,80
		Media recortada al 5%	1825,90	
		Mediana	1860,00	
		Varianza	268678,775	
		Desv. típ.	518,342	
		Mínimo	740	
		Máximo	3814	
		Rango	3074	

DRI1.7	Kolmogorov-Smirnov^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,075	92	,200*
<1,7	,074	100	,199

		Prueba T para la igualdad de medias						
		t	gl	Sig. (bilatera l)	Diferenc ia de medias	Error típ. de la diferenc ia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Inferio r	Superi or
Flujo hepático total intraoperato rio	Se han asumid o varianz as iguales	- 1,12 1	190	,264	-91,091	81,237	- 251,33 3	69,151
	No se han asumid o varianz as iguales	- 1,11 4	179,76 3	,267	-91,091	81,769	- 252,44 2	70,260

Flujo hepático total / MHE donante *100 gr (ml/min*100g)

	DRI1.7		Estadístico	Error típ.
Flujo hepático total MHE x100gr	>1,7	Media	114,3991	4,35970
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	105,7391
			Límite superior	123,0591
		Media recortada al 5%	113,4381	
		Mediana	113,4841	
		Varianza	1748,644	
		Desv. típ.	41,81679	
		Mínimo	15,04	
		Máximo	226,45	
		Rango	211,41	
	<1,7	Media	121,3328	4,30755
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	112,7856
			Límite superior	129,8799
		Media recortada al 5%	119,2706	
		Mediana	116,0240	
		Varianza	1855,503	
		Desv. típ.	43,07555	
		Mínimo	40,66	
		Máximo	257,29	
		Rango	216,63	

DRI 1.7	Kolmogorov-Smirnov^a		
	Estadístico	gl	Sig.
>1,7	,066	92	,200*
<1,7	,101	100	,014

ANEXO C. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Supervivencia del injerto global y disfunción primaria del injerto

Disfunción Primaria Injerto	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
SI	54,197	4,639	45,104	63,289
NO	69,167	2,580	64,110	74,223
Global	64,828	2,356	60,209	69,446

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,031	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,297	1	,001

Análisis de supervivencia global flujo arterial < 180 ml /min

Flujo arterial <180 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<180 ml/min	53,709	4,461	44,965	62,453
>180 ml/min	65,355	2,464	60,525	70,184
Global	62,534	2,237	58,150	66,919

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,819	1	,051
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,681	1	,055

Análisis de supervivencia a 30 días y flujo arterial < 180 ml /min

Flujo arterial < 180 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<180 ml/min	2178,284	79,868	2021,743	2334,824
>180 ml/min	2390,146	30,181	2330,991	2449,300
Global	2354,531	32,822	2290,200	2418,862

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,860	1	,091
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,062	1	,080

Análisis de supervivencia a 6 meses y flujo arterial < 180 ml /min

Flujo arterial <180 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<180 ml/min	58,559	4,267	50,196	66,923
>180 ml/min	72,147	1,988	68,250	76,044
Global	68,819	1,953	64,990	72,647

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,231	1	,007
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,283	1	,007

Supervivencia global y flujo arterial por MHE del injerto < 13 ml/min * 100g

Flujo arterial MHE x100g < 13 ml /min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<13 ml/min*100g	57,907	3,607	50,837	64,978
> 13 ml/min*100g	64,190	2,739	58,822	69,557
Global	62,534	2,237	58,150	66,919

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,740	1	,390
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,426	1	,514

Supervivencia a 30 días y flujo arterial por MHE del injerto < 13 ml/min * 100g

Flujo arterial MHE x100g < 13 ml /min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<13 ml/min*100g	2214,902	62,595	2092,216	2337,587
> 13 ml/min*100g	2381,689	34,949	2313,189	2450,189
Global	2352,515	33,593	2286,674	2418,357

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,077	1	,299
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,629	1	,428

Supervivencia a 6 meses y flujo arterial por MHE < 13 ml/min * 100g

Flujo arterial MHEx100g < 13 ml /min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<13 ml/min*100g	64,876	3,199	58,605	71,146
> 13 ml/min*100g	69,751	2,384	65,078	74,425
Global	68,819	1,953	64,990	72,647

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,353	1	,552
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,378	1	,538

Supervivencia global y flujo portal <1200ml/min

Flujo portal < 1200 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1200 ml/min	56,953	4,282	48,560	65,347
>1200 ml/min	66,089	2,491	61,207	70,972
Global	65,467	2,396	60,770	70,164

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,046	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,866	1	,003

Supervivencia a 30 días y flujo portal <1200ml/min

Flujo portal < 1200 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1200 ml/min	2332,759	93,923	2148,671	2516,848
>1200 ml/min	2405,600	26,242	2354,166	2457,034
Global	2494,220	40,435	2414,967	2573,473

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,695	1	,002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,558	1	,002

Supervivencia a 6 meses y flujo portal <1200ml/min

Flujo portal < 1200 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1200 ml/min	65,747	4,041	57,827	73,667
>1200 ml/min	71,315	2,110	67,179	75,452
Global	72,473	2,124	68,310	76,635

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,079	1	,014
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,530	1	,019

Supervivencia global y flujo portal por MHE 76,87 ml/min*100g

Flujo portal MHEx100g < 76 ml/min*100g	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
< 76,84 ml/min*100g	55,616	4,141	47,499	63,733
> 76,84 ml/min*100g	64,022	2,608	58,910	69,134
Global	62,268	2,265	57,828	66,707

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,350	1	,245
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,530	1	,216

Supervivencia 30 días y flujo portal 76,87 ml/min*100g

Flujo portal MHEx100g < 76 ml/min*100g	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
< 76,84 ml/min*100g	2127,601	87,362	1956,371	2298,831
> 76,84 ml/min*100g	2405,600	26,242	2354,166	2457,034
Global	2351,114	34,101	2284,276	2417,951

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,642	1	,018
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,525	1	,033

Supervivencia 6 meses y flujo portal 76,84 ml/min*100g

Flujo portal MHE x100g < 76 ml/min*100g	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
< 76,84 ml/min*100g	59,656	3,976	51,863	67,449
> 76,84 ml/min*100g	71,269	2,122	67,111	75,428
Global	68,643	1,981	64,759	72,526

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,754	1	,053
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,658	1	,103

Supervivencia global y flujo hepático total 1500ml/min

Flujo hepático total <1500 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1500 ml/min	51,369	4,146	43,244	59,495
>1500 ml/min	65,964	2,512	61,040	70,887
Global	62,268	2,265	57,828	66,707

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,865	1	,015
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,134	1	,013

Supervivencia a 30 días y flujo hepático total 1500ml/min

Flujo hepático total <1500 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1500 ml/min	2109,065	79,738	1952,780	2265,351
>1500 ml/min	2404,717	26,857	2352,078	2457,355
Global	2353,093	33,345	2287,737	2418,450

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,017	1	,025
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,813	1	,028

Supervivencia a 6 meses y flujo hepático total 1500ml/min

Flujo hepático total <1500 ml/min	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<1500 ml/min	58,646	3,846	51,108	66,184
>1500 ml/min	71,669	2,100	67,552	75,785
Global	68,643	1,981	64,759	72,526

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,858	1	,028
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,789	1	,029

Supervivencia global y flujo hepático por MHE < 95,56 ml/min*100g

Flujo Hepático Total < 95,56 ml/min*100g	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<95,56 ml/min*100g	54,554	4,014	46,686	62,422
>95,56ml/min*100g	64,307	2,616	59,181	69,434
Global	62,268	2,265	57,828	66,707

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,773	1	,183
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,790	1	,181

Supervivencia a 30 días y flujo hepático por MHE < 95,56 ml/min*100g

Flujo Hepático Total < 95,56ml/min*100g	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<95,56 ml/min*100g	2145,888	72,088	2004,595	2287,181
>95,56 ml/min*100g	2386,438	32,267	2323,195	2449,681
Global	2353,093	33,345	2287,737	2418,450

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,115	1	,146
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,326	1	,127

Supervivencia a 6 meses y flujo hepático por MHE < 95,56 ml/min*100g

Flujo Hepático Total < 95,56ml/min*100g	Media^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<95,56 ml/min*100g	59,365	3,821	51,876	66,854
>95,56 ml/min*100g	71,133	2,153	66,913	75,352
Global	68,643	1,981	64,759	72,526

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,234	1	,072
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,220	1	,136

**ANEXO D. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD A 30 DÍAS
ANÁLISIS UNIVARIANTE REGRESIÓN DE COX**

Regresión COX mortalidad a 30 días.	Hazard Ratio	IC 95%	P
Flujo portal intraoperatorio	0,99	(0,97 - 1)	0,01
Flujo total intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1,00)	0,01
Flujo arterial intraoperatorio	0,99	(0,98 - 1,00)	0,04
Flujo arterial intraoperatorio por MHE*100gr	0,87	(0,76 - 1,01)	0,08
Flujo portal intraoperatorio por MHE* 100gr	0,98	(0,96 - 1,01)	0,11
Flujo hepático total por MHE*100 gr	0,98	(0,96 - 1,00)	0,07
Edad donante	1,03	(0,97-1,08)	0,28
GOT del donante (U/L)	1	(0,99-1,02)	0,84
GPT del donante (U/L)	0,99	(0,97 - 1,02)	0,63
GGT del donante (U/L)	1	(0,99 - 1,01)	0,93
Dosis de Noradrenalina (microgramos/ kg/ min)	0,03	(0,00 - 5,69)	0,93
Niveles de Na en sangre del donante	0,93	(0,84 - 1,03)	0,19
DRI	4,49	(0,26 - 76,92)	0,3
Tiempo de UVI (días)	1,04	(0,89 - 1,22)	0,62
Edad receptor	1,04	(0,94 - 1,14)	0,43
Meld	0,88	(0,72 - 1,08)	0,22
Meld Na	0,98	(0,87 - 1,11)	0,76
Creatinina (mg/dL)	1,08	(0,52 - 2,26)	0,83
GOT basal (U/L)	1	(1 - 1)	0,03
Bilirrubina basal (mg/dL)	0,98	(0,88 - 1,09)	0,75
INR basal	1,03	(0,44 - 2,39)	0,95
Tiempo de isquemia fría (min)	1	(0,99 - 1,00)	0,31
Tiempo de isquemia caliente (min)	1	(0,98 - 1,04)	0,56
Tiempo de isquemia total (min)	1	(0,99 - 1)	0,33
Concentrados de hematíes intraoperatorio (unidades)	1,17	(0,91 - 1,50)	0,37
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (unidades)	0,92	(0,70 - 1,20)	0,54
Concentrados de plasma intraoperatorio (unidades)	0,93	(0,60 - 1,43)	0,74

Fibrinógeno intraoperatorio (gramos)	1,1	(0,71 - 1,70)	0,68
Concentrados de hematíes postoperatorio (unidades)	1,26	(1,05 - 1,50)	0,1
Concentrados de plaquetas postoperatorios (unidades)	1,11	(1 - 1,23)	0,04
Concentrados de plasma postoperatorio (unidades)	1,32	(1,13 - 1,55)	<0,01
Fibrinógeno postoperatorio (gramos)	1,28	(0,50 - 2,79)	0,05
Disfunción Primaria del Injerto	14,23	(1,70 - 119,25)	0,01
DRI>1,7	1,2	(0,56 - 2,54)	0,63
Flujo arterial intraoperatorio <180ml/min	5,9	(1,13 - 30,99)	0,04
Flujo arterial intraoperatorio por MHE< 13ml/min*100g	2,15	(0,48 - 9,70)	0,32
Flujo portal intraoperatorio < 1200ml/min	5,31	(1,02 - 27,70)	0,05
Flujo portal intraoperatorio por MHE < 76,84 ml/min*100g	5,02	(0,965 - 26,14)	0,05
Flujo hepático total intraoperatorio < 1500 ml/min	4,93	(0,84 - 25,71)	0,05
Flujo Hepático total intraoperatorio por MHE < 95,56 ml/min*100g	4,89	(0,94 - 25,38)	0,06
Sexo donante (V/M)	2,96	(0,54 - 16,19)	0,21
Hipotensión donante (Si/No)	0,95	(0,17 - 5,21)	0,96
Na del donante > 150 mmol/L	0,35	(0,04 - 3,09)	0,36
Sexo (V/M)	0,66	(0,07 - 5,65)	0,71
Diabetes Mellitus (Si/No)	1,5	(0,27 - 8,20)	0,64
Hipertensión arterial (Si/No)	1,52	(0,27 - 8,40)	0,63
Dislipemia (Si/No)	1,88	(0,22 - 16,23)	0,57
Tabaquismo(Si/No)	5,51	(0,66 - 45,82)	0,12
Solución de Preservación (Celsior/ Wisconsin / HTK)	1,93	(0,87-4,30)	0,11
Tiempo de isquemia total > 610 min	1,21	(0,26 - 5,56)	0,8
Tiempo de isquemia fría > 560 min	1,52	(0,29-8,09)	0,62
Tipo de perfusión (Porta / Porta-arteria)	0,93	(0,21-4,14)	0,92
Concentrados de hematíes intraoperatorios (Si/No)	34,86	(0,02 - 60881,67)	0,35
Concentrados de plaquetas	1	(0,20 - 5,12)	0,99

intraoperatorios (Si/No)			
Concentrados de plasma intraoperatorio (Si/No)	0,93	(0,17 - 5,00)	0,93
Requerimiento de fibrinógeno intraoperatorio (Si/No)	2,31	(0,45-11,91)	0,32
Concentrados de hematíes postoperatorios (Si/No)	2,39	(0,26 - 21,81)	0,44
Concentrados de plaquetas postoperatorios (Si/No)	4,83	(0,86 - 27,30)	0,08
Concentrados de plasma postoperatorio (Si/No)	83,43	(0,11 - 64917,09)	0,19
Requerimiento de fibrinógeno postoperatorio (Si/No)	1,74	(0,30 - 10,38)	0,54
Requerimiento de noradrenalina postoperatoria día 1 (Si/No)	4,38	(0,80 - 23,92)	0,09

Tabla 47. Variables cuantitativas y cualitativas análisis univariante regresión de COX para mortalidad a 30 días

Flujo arterial intraoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
52,763	3,678	1	,055	5,911	1	,015	5,911	1	,015
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo Arterial Intraop	-,011	,005	4,149	1	,042	,990	,980	1,000

Flujo portal intraoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
51,997	5,588	1	,018	6,523	1	,011	6,523	1	,011
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo Portal Intraoperatorio	-,002	,001	6,251	1	,012	,998	,996	1,000

Flujo hepático total

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
50,512	7,266	1	,007	8,009	1	,005	8,009	1	,005
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo Hepático Total	-,002	,001	8,057	1	,005	,998	,997	,999

Flujo arterial por MHE * 100gramos

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
54,438	2,785	1	,095	4,236	1	,040	4,236	1	,040
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo arterial MHE x100gr	-,131	,075	3,071	1	,080	,878	,758	1,016

Flujo portal por MHE* 100 g

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
55,651	2,458	1	,117	2,869	1	,090	2,869	1	,090
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo portal MHE x100gr	-,020	,012	2,500	1	,114	,981	,957	1,005

Flujo hepático total por MHE 100 gramos

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
54,666	3,286	1	,070	3,854	1	,050	3,854	1	,050
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
FlujohepaticototalTLVx100gr	-,021	,011	3,371	1	,066	,979	,957	1,001

GOT basal

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
58,408	,043	1	,837	,040	1	,842	,040	1	,842
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
GOT Donante	,002	,008	,042	1	,837	1,002	,986	1,018

Tiempo de isquemia fría

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
57,567	1,072	1	,300	1,107	1	,293	1,107	1	,293
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Isquemia Fría	-,003	,002	1,034	1	,309	,997	,993	1,002

Número de concentrados de hematíes postoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
43,245	8,142	1	,004	4,862	1	,027	4,862	1	,027
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Número de Hematíes Postoperatorios	,232	,090	6,631	1	,010	1,261	1,057	1,505

Numero de concentrados de plaquetas postoperatorios

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
44,998	5,166	1	,023	3,141	1	,076	3,141	1	,076
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Número Plaquetas Postoperatorias	,107	,052	4,278	1	,039	1,113	1,006	1,233

Número de unidades de plasma postoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
39,630	14,899	1	,000	8,477	1	,004	8,477	1	,004
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Número de Plasma Postoperatorio	,277	,081	11,715	1	,001	1,319	1,126	1,545

Disfunción primaria del injerto

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
49,313	10,202	1	,001	9,361	1	,002	9,361	1	,002
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Disfunción Primaria Injerto	2,655	1,085	5,995	1	,014	14,232	1,698	119,249

Flujo arterial < 180 ml/min

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
53,649	5,594	1	,018	5,025	1	,025	5,025	1	,025
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo arterial < 180 ml/min	1,776	,846	4,414	1	,036	5,909	1,127	30,990

Flujo portal intraoperatorio < 1200 ml/min

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
54,062	4,847	1	,028	4,459	1	,035	4,459	1	,035
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo portal < 1200 ml/min	1,669	,843	3,914	1	,048	5,305	1,016	27,704

INR día 1 > 2,2

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
53,979	5,629	1	,018	4,653	1	,031	4,653	1	,031
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INR día 1 > 2.2	1,804	,867	4,329	1	,037	6,073	1,110	33,218

AST día 1 > 2000 UI/dL

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
51,847	7,346	1	,007	6,827	1	,009	6,827	1	,009
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
AST día 1 > 2000 UI/dL	2,381	1,097	4,709	1	,030	10,820	1,259	92,977

ANEXO E. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX PARA MORTALIDAD A 6 MESES.

Regresión COX mortalidad a 6 meses.	Hazard Ratio	IC 95%	p
Flujo portal intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1)	0,04
Flujo total intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1,00)	0,04
Flujo arterial intraoperatorio	0,99	(0,99 - 1,00)	0,4
Flujo arterial intraoperatorio MHE donante*100gr	0,99	(0,95 - 1,03)	0,6
Flujo portal intraoperatorio MHE donante* 100gr	0,99	(0,99 - 1,00)	0,29
Flujo hepático total MHE donante *100 gr	0,99	(0,99 - 1,00)	0,29
Edad donante	1,02	(0,99-1,04)	0,18
AST del donante (UI/L)	1	(0,99-1,00)	0,78
ALT del donante (U/L)	1	(0,99 - 1,00)	0,84
GGT del donante (U/L)	1	(0,99 - 1,01)	0,93
Dosis de Noradrenalina (microgramos/ kg/ min)	1,02	(0,33 - 3,17)	0,96
Niveles de Na en sangre del donante	1	(0,96 - 1,04)	0,96
DRI	1,64	(0,51 - 5,31)	0,41
Edad receptor	1,02	(0,98 - 1,06)	0,29
Meld	0,97	(0,91 - 1,03)	0,29
Meld Na	0,98	(0,93 - 1,03)	0,39
Creatinina (mg/dL)	0,91	(0,56 - 1,47)	0,69
AST basal (U/L)	1	(1 - 1)	0,01
Bilirrubina basal (mg/dL)	0,99	(0,94 - 1,03)	0,52
INR basal	0,74	(0,36 - 1,52)	0,74
Tiempo de isquemia fría (min)	0,99	(0,99 - 0,99)	0,02
Tiempo de isquemia caliente (min)	0,99	(0,98 - 1,02)	0,62
Tiempo de isquemia total (min)	0,99	(0,99 - 0,99)	0,01
Concentrados de hematíes intraoperatorio (unidades)	0,95	(0,83 - 1,08)	0,42
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (unidades)	0,83	(0,71 - 0,97)	0,02
Concentrados de plasma intraoperatorio (unidades)	0,89	(0,70 - 1,13)	0,34
Fibrinógeno intraoperatorio (gramos)	0,93	(0,74 - 1,16)	0,52

Concentrados de hematíes postoperatorio (unidades)	1,07	(0,95 - 1,21)	0,28
Concentrados de plaquetas postoperatorios (unidades)	0,98	(0,89 - 1,07)	0,69
Concentrados de plasma postoperatorio (unidades)	1,1	(0,99 - 1,24)	0,09
Fibrinógeno postoperatorio (gramos)	1,27	(0,89 - 1,81)	0,2
Disfunción Primaria del Injerto	2,41	(1,17 - 4,97)	0,02
DRI>1,7	0,93	(0,65 - 1,34)	0,71
Flujo arterial intraoperatorio <180ml/min	2,48	(1,21 - 5,10)	0,01
Flujo arterial intraoperatorio MHE < 13ml/min*100g	1,25	(0,61 - 2,59)	0,55
Flujo portal intraoperatorio < 1200ml/min	2	(0,98 - 4,11)	0,06
Flujo portal intraoperatorio MHE < 76,84 ml/min*100g	1,95	(0,98 - 4,11)	0,07
Flujo hepático total intraoperatorio < 1500 ml/min	2,16	(1,05 - 4,43)	0,04
Flujo Hepático total intraoperatorio MHE < 95,56 ml/min*100g	2,79	(1,30 - 6,01)	0,01
Sexo donante (V/M)	1,15	(0,55 - 2,39)	0,71
Hipotensión donante (Si/No)	2,36	(0,90 - 6,19)	0,08
Na del donante > 150 mmol/L	0,38	(0,29 - 1,59)	0,38
Sexo (V/M)	0,77	(0,32 - 1,90)	0,58
Diabetes Mellitus (Si/No)	1,13	(0,48 - 2,66)	0,77
Hipertensión arterial (Si/No)	0,84	(0,37 - 1,90)	0,67
Dislipemia (Si/No)	0,65	(0,23 - 1,88)	0,43
Tabaquismo(Si/No)	1,84	(0,86 - 3,94)	0,12
Tiempo de isquemia total > 610 min	0,54	(0,23 - 1,27)	0,16
Tiempo de isquemia fría > 560 min	0,46	(0,19-1,15)	0,46
Concentrados de hematíes intraoperatorios (Si/No)	0,72	(0,36 - 1,69)	0,53
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (Si/No)	0,46	(0,21 - 1,03)	0,06
Concentrados de plasma intraoperatorio (Si/No)	0,82	(0,33 - 2,02)	0,67
Requerimiento de fibrinógeno intraoperatorio (Si/No)	0,88	(0,43-1,80)	0,72

Concentrados de hematíes postoperatorios (Si/No)	0,99	(0,46 - 2,15)	0,99
Concentrados de plaquetas postoperatorios (Si/No)	0,79	(0,32 - 1,94)	0,6
Concentrados de plasma postoperatorio (Si/No)	1,26	(0,60 - 2,64)	0,54
Requerimiento de fibrinógeno postoperatorio (Si/No)	1,17	(0,46 - 2,98)	0,74
Requerimiento de noradrenalina postoperatoria día 1 (Si/No)	1,66	(0,79 - 3,47)	0,18

Tabla 48. Análisis univariante regresión de COX para mortalidad a 6 meses.

Flujo portal intraoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
280,063	3,882	1	,049	4,242	1	,039	4,242	1	,039
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo Portal Intraoperatorio	-,001	,000	4,002	1	,045	,999	,998	1,000

Flujo total intraoperatorio

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
279,865	4,173	1	,041	4,441	1	,035	4,441	1	,035
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo Hepático Total	-,001	,000	4,293	1	,038	,999	,999	1,000

AST basal

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
262,430	6,996	1	,008	4,022	1	,045	4,022	1	,045
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
AST basal	,000	,000	6,096	1	,014	1,000	1,000	1,001

Tiempo de isquemia fría

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
279,138	5,911	1	,015	6,015	1	,014	6,015	1	,014
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Isquemia Fría	-,003	,001	5,886	1	,015	,997	,994	,999

Isquemia total

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
278,709	6,298	1	,012	6,443	1	,011	6,443	1	,011
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Isquemia Total	-,003	,001	6,296	1	,012	,997	,994	,999

Número de plaquetas intraoperatorios

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
277,887	5,656	1	,017	7,266	1	,007	7,266	1	,007
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Número de Plaquetas intraoperatorio	-,186	,081	5,284	1	,022	,830	,708	,973

Disfunción primaria del injerto

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
279,796	5,985	1	,014	5,357	1	,021	5,357	1	,021
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Disfunción Primaria Injerto	,878	,370	5,636	1	,018	2,406	1,165	4,965

Flujo arterial <180 ml/min

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
279,276	6,494	1	,011	5,876	1	,015	5,876	1	,015
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo arterial < 180 ml/min	,908	,368	6,085	1	,014	2,479	1,205	5,101

Flujo hepático > 1500 ml/min

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo ^a									
-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
279,968	4,665	1	,031	4,338	1	,037	4,338	1	,037
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir									

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Flujo hepático total < 1500 ml/min	,771	,366	4,442	1	,035	2,162	1,056	4,427

Variables	OR(DPI)	p
Sexo donante (V/M)	(–)	0,58
Hipotensión donante (Si/No)	(–)	0,38
Parada cardiaca previa (Si/No)	(–)	0,88
Na del donante > 150 mmol/L	(–)	0,91
Sexo (V/M)	(–)	0,67
Diabetes Mellitus (Si/No)	(–)	0,63
Hipertensión arterial (Si/No)	(–)	0,30
Dislipemia (Si/No)	(–)	0,44
Tabaquismo(Si/No)	(–)	0,41
TIPS (Si/No)	(–)	0,96
Solución de Preservación (Celsior/ Wisconsin / HTK)	(–)	0,53
Tiempo de ischemia total > 610 min	2,16 (1,12 – 4,18)	0,02
Tiempo de ischemia fria > 560 min	(–)	0,05
Tipo de reperfusión (Porta / Porta-arteria)	(–)	0,95
Síndrome de reperfusión (Si/No)	(–)	0,10
Concentrados de hematíes intraoperatorios (Si/No)	(–)	0,57
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (Si/No)	(–)	0,70
Concentrados de plasma intraoperatorio (Si/No)	(–)	0,59
Requerimiento de fibrinógeno intraoperatorio (Si/No)	(–)	0,05
Concentrados de hematíes postoperatorios (Si/No)	(–)	0,43
Concentrados de plaquetas postoperatorios (Si/No)	(–)	0,21
Concentrados de plasma postoperatorio (Si/No)	(–)	0,07
Requerimiento de fibrinógeno postoperatorio (Si/No)	(–)	0,22
Requerimiento de noradrenalina postoperatoria (Si/No)	(–)	0,92
Requerimiento de noradrenalina postoperatoria día 1 (Si/No)	(–)	0,47

Tabla 49 . Variables cualitativas y su relación con la DPI

Variables	DRI>1,7	DRI<1,7	p
Edad donante (años)	71,56±8,27	47,66±15,21	<0,01
Talla donante (cm)	165,04±8,40	169,22±11,17	<0,01
IMC(kg/m²)	27,29±3,97	26,08±4,11	<0,01
GOT(U/dL)	35,32±29,18	52,20±54,73	0,02
GPT(U/dL)	29,35±31,2	50,69±59,61	<0,01
Edad receptor (años)	53,89±8,84	49,54±10,78	<0,01
INR reperfusión	2,23±1,21	2,57±1,53	0,045
Tiempo de isquemia caliente (min)	57,83±19,41	53,16±23,71	0,01

Tabla 50. Variables estadísticamente significativas para IRD>1,7

Variables	Flujo arterial <180 ml/min	Flujo arterial < 180 ml/min	p
Edad donante (años)	63,71±14,79	57,46±18,219	0,03
Estancia hospitalaria (días)	36,22±22,97	25,67±20,53	<0,01
Talla donante(cm)	165,40±8,56	168,45±10,28	0,04
Peso donante(kg)	72,67±13,49	76,27±13,45	0,02
INR día 7	1,23±0,19	1,13±0,29	<0,01
Bilirrubina día 3 (mg/dL)	5,53±6,60	3,39±3,79	<0,01
Bilirrubina día 7 (mg/dL)	5,51±6,45	3,19±2,91	0,01

Tabla 51. Variables estadísticamente significativas para flujo arterial < 180 ml/min.

Variables	Flujo portal <1200 ml/min	Flujo portal > 1200 ml/min	p
Tiempo en UVI (días)	4,80±6,85	3,01±3,75	<0,01
GGT(U/dL)	76,35±112,73	53,80±110,42	0,03
GPT(U/dL)	50,15±59,38	34,47±42,37	0,01
Peso receptor(kg)	73,06±11,99	77,45±14,42	0,04
Gasto Cardíaco	7,28±2,41	8,04±2,16	0,02
GOT día 5(U/dL)	192,22±231,77	117,64±103,62	<0,01
GOT día 6(U/dL)	128,10±125,51	85,93±93,45	<0,01
GOT día 7(U/dL)	200,03±610,13	73,14±64,69	<0,01
GPT día 1(U/dL)	1.494,14±1.077,02	1.040,30±891,68	<0,01
GPT día 2(U/dL)	1.399,25±1.090,41	960,79±1.118,14	<0,01
GPT día 3(U/dL)	1.121,09±1.080,52	759,41±820,26	<0,01
GPT día 4(U/dL)	796,89±691,29	563,21±544,86	<0,01
GPT día 5(U/dL)	588,96±534,01	406,00±353,78	<0,01
GPT día 6(U/dL)	426,69±338,73	297,02±236,14	<0,01
GPT día 7(U/dL)	402,93±560,69	230,26±181,68	<0,01
Bilirrubina día 7 (mg/dL)	6,96±17,37	3,44±3,90	<0,04

Tabla 52. Variables estadísticamente significativas para flujo portal <1200 ml/min

ANEXO F. ANÁLISIS DE FLUJOS HEPÁTICOS INTRAOPERATORIOS Y FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

Fallo primario del injerto

La incidencia en nuestro estudio de FPI fue de un 2,9%, lo que se corresponde a 5 pacientes. A los 7 días la mortalidad fue del 60% y a los 30 días la mortalidad es del 80 %

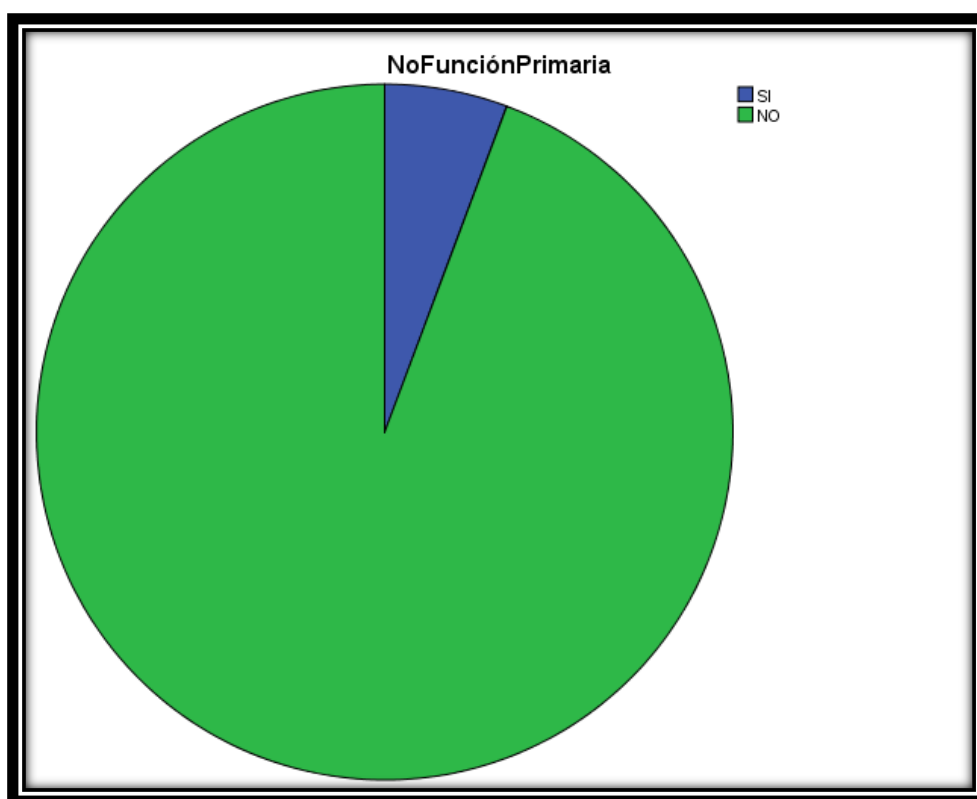


Figura 47. Diagrama de sectores incidencia de FPI.

Flujos hepáticos intraoperatorios y FPI.

Variables	Grupo FPI	Grupo NO-FPI	p
Flujo arterial intraoperatorio (ml/min)	142,00 ±103,78	265,03±142,81,	0,048
Flujo arterial intraoperatorio / MHE donante*100gr (ml/min*100g)	11,38±9,27	17,08±9,41	0,20
Flujo portal intraoperatorio (ml/min)	1.106,00 ± 774,39	1.549,99 ±524,86	0,23
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr (ml/min*100g)	86,46±67,57	101,41±38,92	0,56
Flujo total intraoperatorio (ml/min)	1.248,00 ± 868,31	1.816,10 ±548,18	0,15
Flujo hepático total / MHE donante *100 gr (ml/min*100g)	97,85±76,35	118,55±41,46	0,45

Tabla 53. Flujos hepáticos intraoperatorios y FPI

Flujo arterial intraoperatorio

La mediana del grupo que desarrollo FPI fue de 110 ml/min comparado con la mediana del grupo No-FPI que fue de 230 ml/min

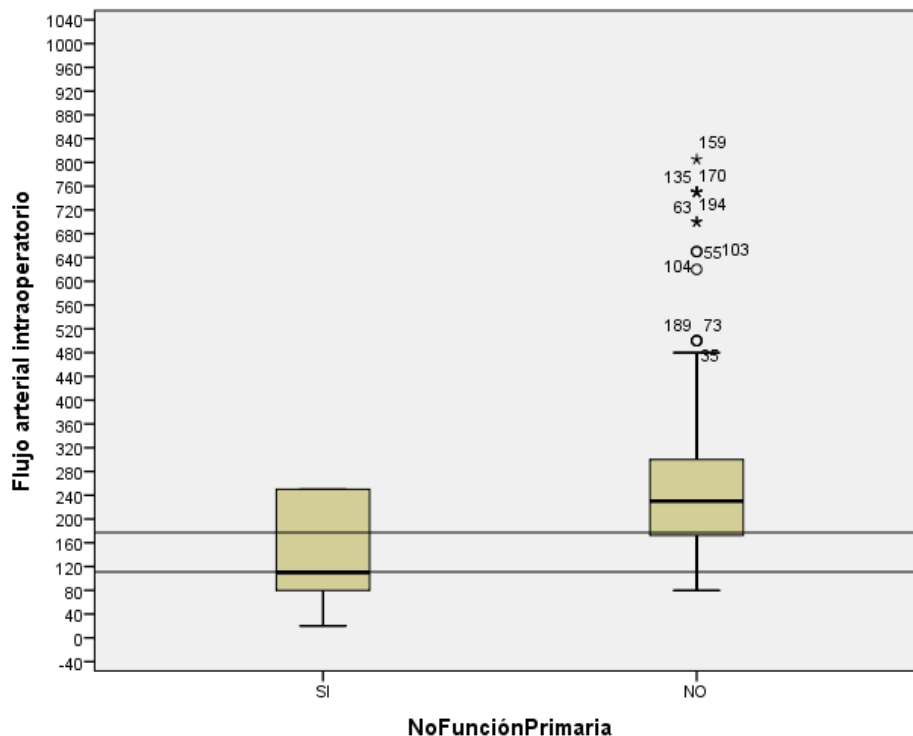


Figura 48. Flujo hepático arterial intraoperatorio y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la mediana del grupo que desarrollo FPI

Flujo arterial menor de 110 ml/min

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio menores de 110 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 110 ml/min un valor de $p < 0,01$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 28,80 (5,79 – 143,36), y el riesgo relativo (RR) de 22,06 (4,90 – 99.31), siendo estadísticamente significativos.

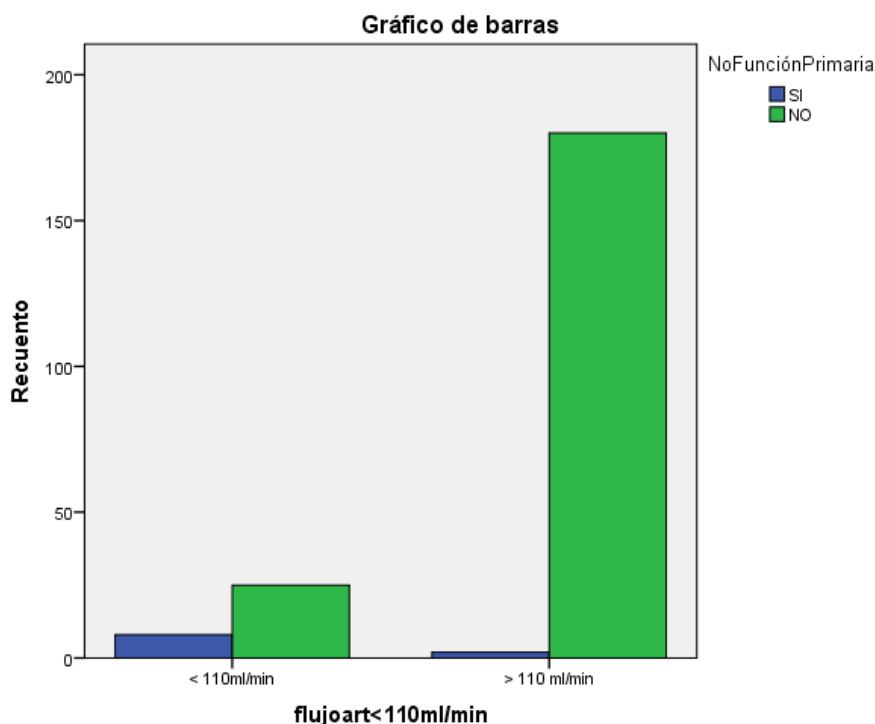


Figura 49. Comparativa flujo arterial menor < 110ml/min y FPI

Flujo portal intraoperatorio

La mediana del grupo que desarrollo FPI fue de 1200 ml/min . No hubo diferencias significativas en la comparación de las medias entre el grupo FPI frente al grupo no FPI

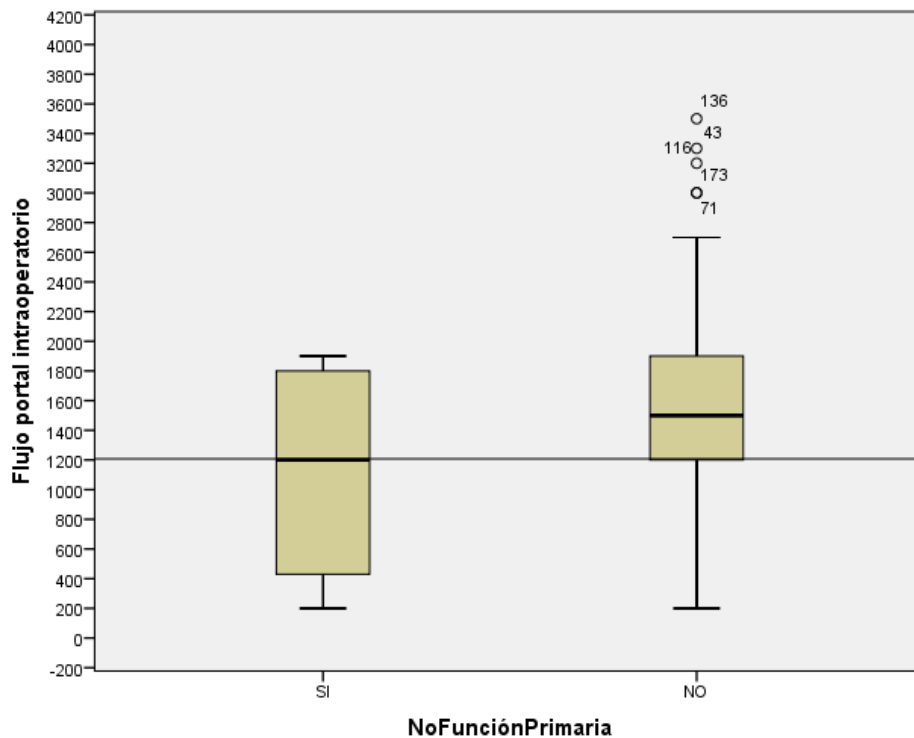


Figura 50. Flujo portal intraoperatorio y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la mediana del grupo que desarrollo FPI

Flujo portal menor de 1200 ml/min

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo portal intraoperatorio menores de 1200 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 1200 ml/min un valor de $p < 0,01$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 7,22 (1,49 – 34,92), y el riesgo relativo (RR) de 6,60 (1,44 – 30.31), siendo estadísticamente significativos.

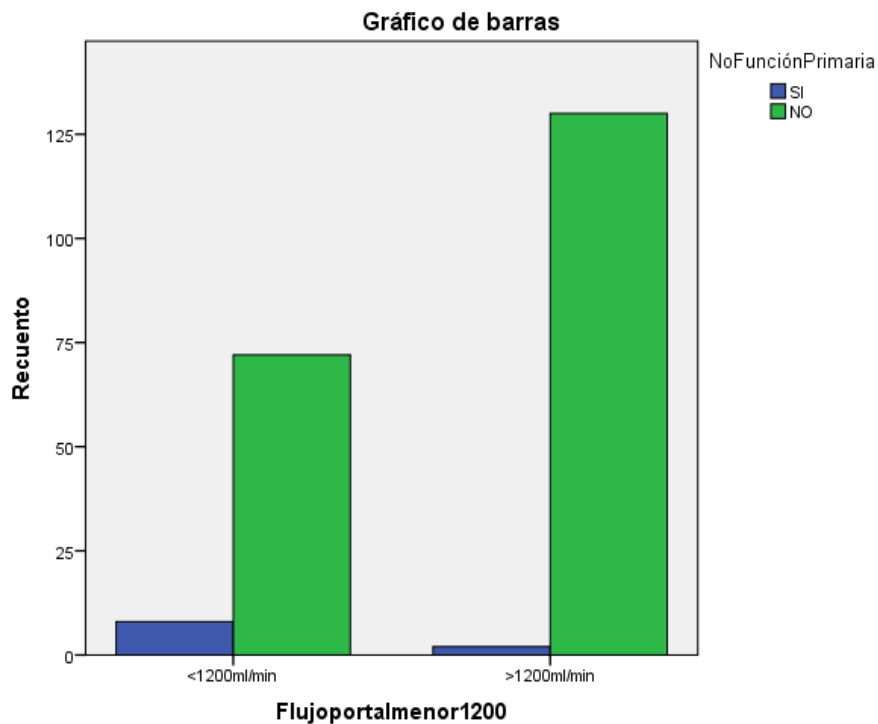


Figura 51. Comparativa flujo portal menor < 1200ml/min y FPI

Flujo hepático total

La mediana del grupo que desarrollo FPI del injerto fue de 1280 ml/min. No hubo diferencias significativas en la comparación de las medias entre el grupo FPI frente al grupo no FPI

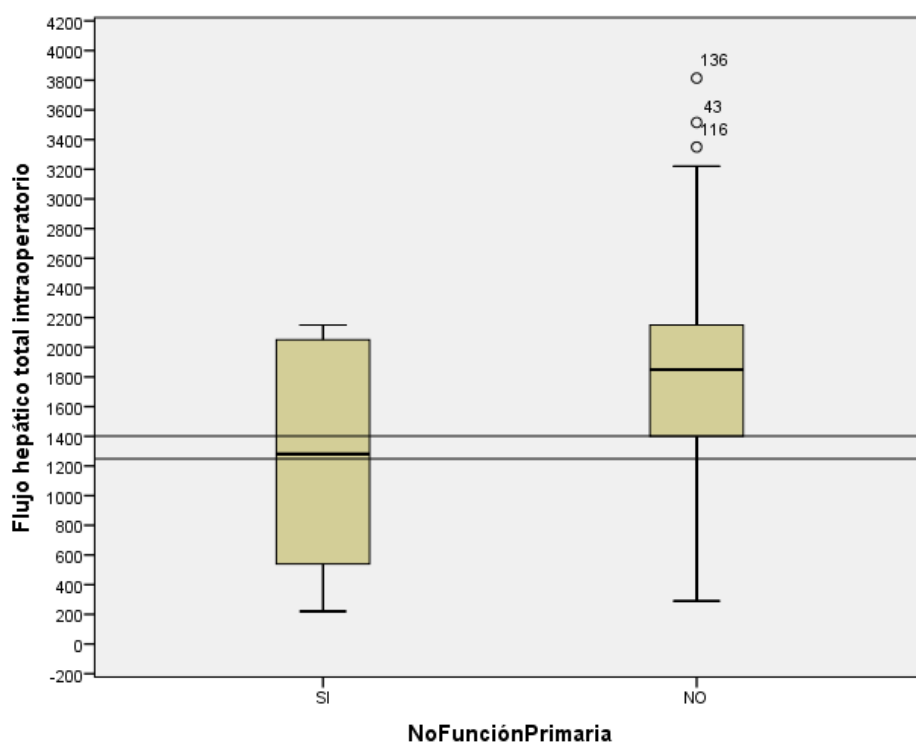


Figura 52 .Flujo hepático total intraoperatorio y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la mediana del grupo que desarrollo FPI

Flujo hepático total menor de 1280 ml/min

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo hepático total intraoperatorio menores de 1280 ml/min y los que tuvieron uno mayor de 1280 ml/min un valor de $p < 0,01$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 13,96 (2,86 – 68,06), y el riesgo relativo (RR) de 12,00 (2,63 – 54,76), siendo estadísticamente significativos.

Variables	OR	p
Flujo arterial intraoperatorio < 110 ml/min	28,80 (5,79 – 143,36)	<0,01
Flujo portal intraoperatorio < 1.200 ml/min	7,22 (1,49 – 34,92)	<0,01
Flujo hepático total intraoperatorio < 1280 ml/min	13,96 (2,86 – 68,06)	<0,01

Tabla 54. Resumen de riesgos de fallo primario del injerto en base a punto de corte.

Flujo arterial intraoperatorio por masa estimada del injerto

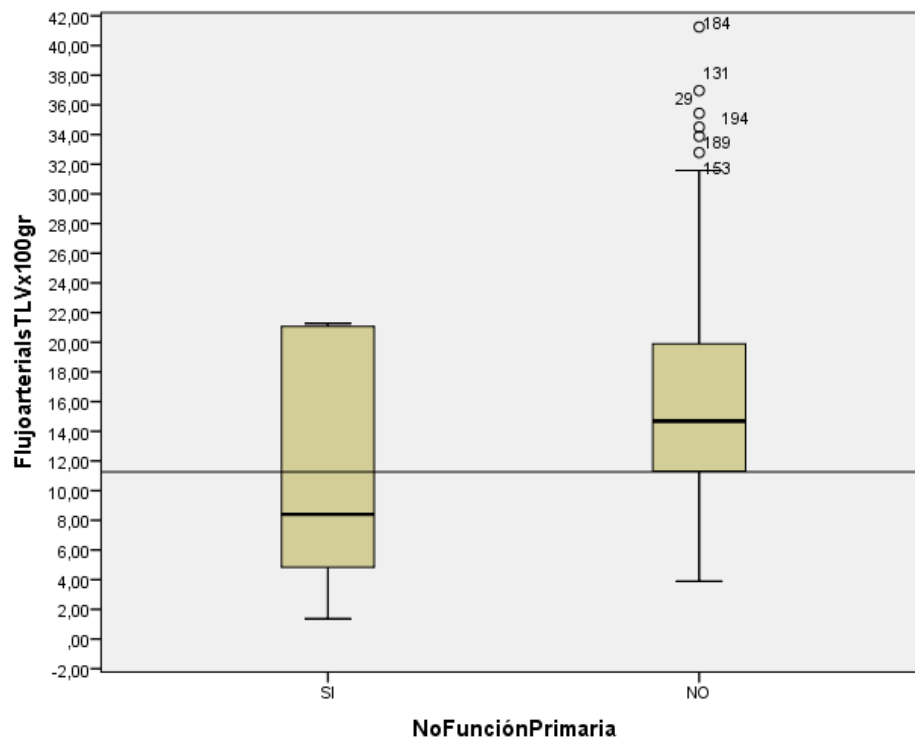


Figura 53. Flujo hepático arterial intraoperatorio por masa estimada del injerto y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la media del grupo que desarrollo FPI que parece el punto de corte que mejor discriminaba entre los dos grupos.

Flujo arterial menor de 11 ml/min*100g

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo arterial intraoperatorio por masas estimada del injerto menor de 11 ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 11 ml/min*100g un valor de $p=0,08$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 5,28 (0,86 – 32,68), y el riesgo relativo (RR) de 5,00 (0,86 – 29,00), siendo estadísticamente significativos.

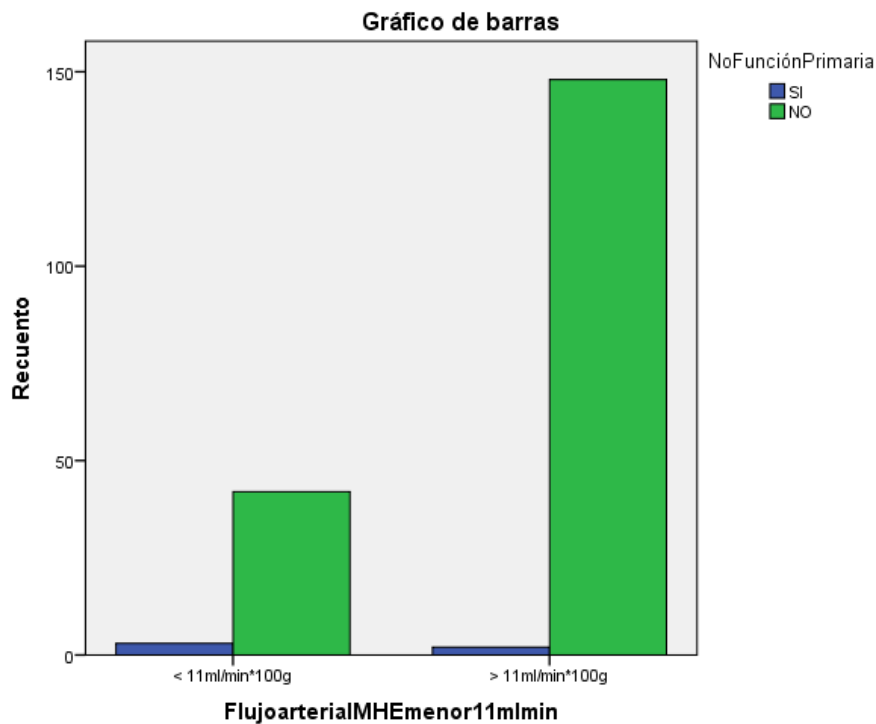


Figura 54. Comparativa flujo arterial por masa estimada del injerto < 11 ml/min*100g y FPI

Flujo portal intraoperatorio por masa estimada del injerto

La mediana del grupo que desarrollo FPI fue de 1200 ml/min . No hubo diferencias significativas en la comparación de las medias entre el grupo FPI frente al grupo no FPI

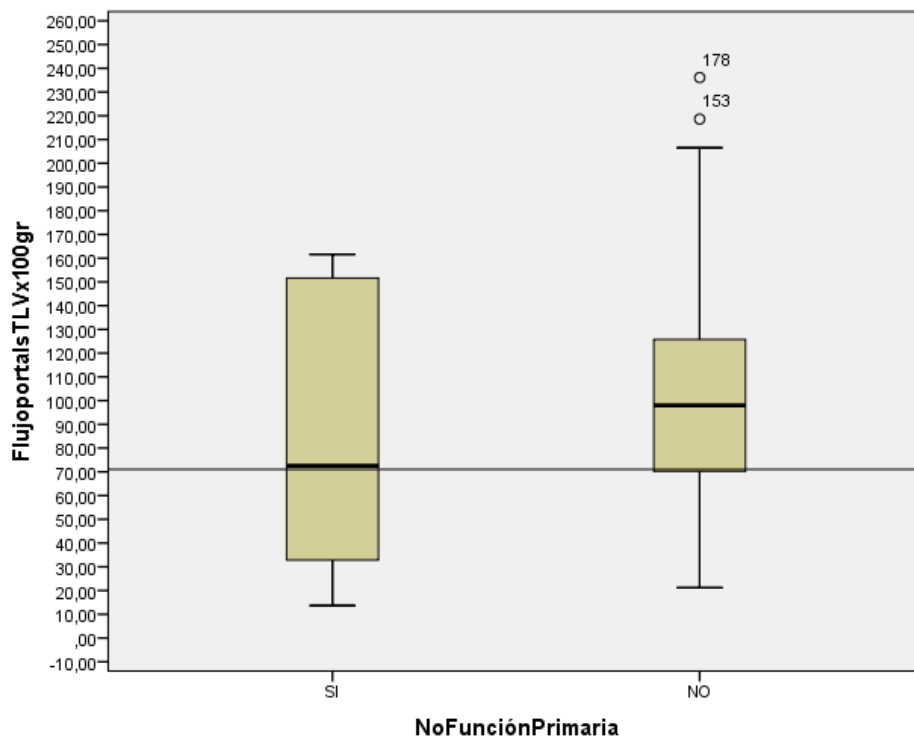


Figura 55. Flujo portal intraoperatorio por masa estimada del injerto y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la mediana del grupo que desarrollo FPI con el valor de 72,54 ml/min*100g que era el valor que mejor discriminaba entre los dos grupos

Flujo portal menor por masa estimada del injerto de 72,54 ml/min*100g

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo portal intraoperatorio por masa estimada del injerto menor de 72,54 ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 72,54 ml/min*100g un valor de $p=0,62$. El odds ratio (OR) obtenido fue de 1,73 (0,28 – 10,66), y el riesgo relativo (RR) de 1,70 (0,29 – 9,92), no siendo estadísticamente significativos.

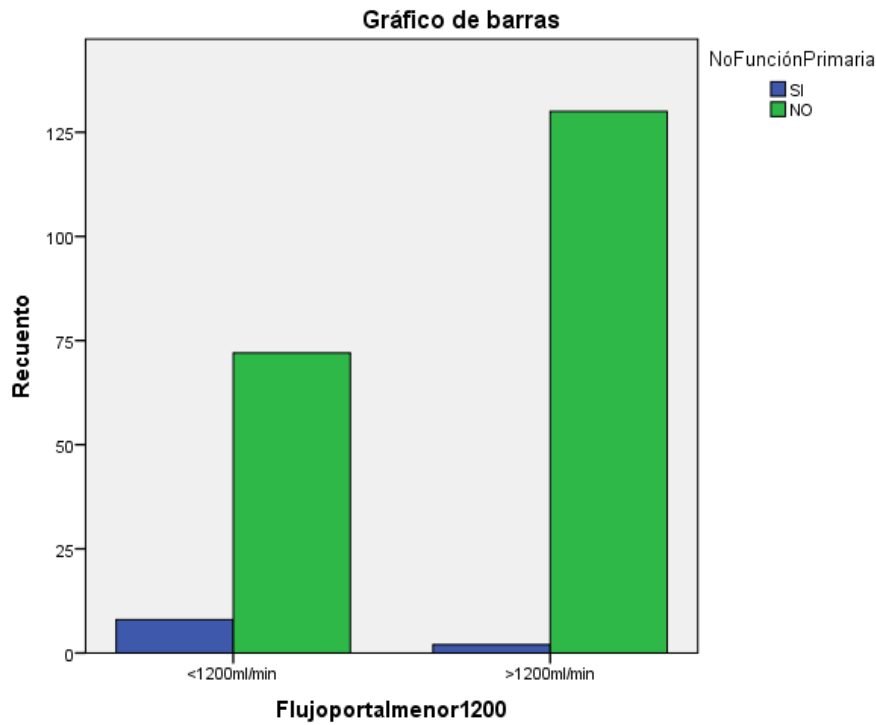


Figura 56. Comparativa flujo portal por masa estimada del injerto menor < 72,54 ml/min*100g y FPI

Flujo hepático total por masa estimada del injerto

La mediana del grupo que desarrollo FPI del injerto fue de 77,37 ml/min*100g. No hubo diferencias significativas en la comparación de las medias entre el grupo FPI frente al grupo no FPI

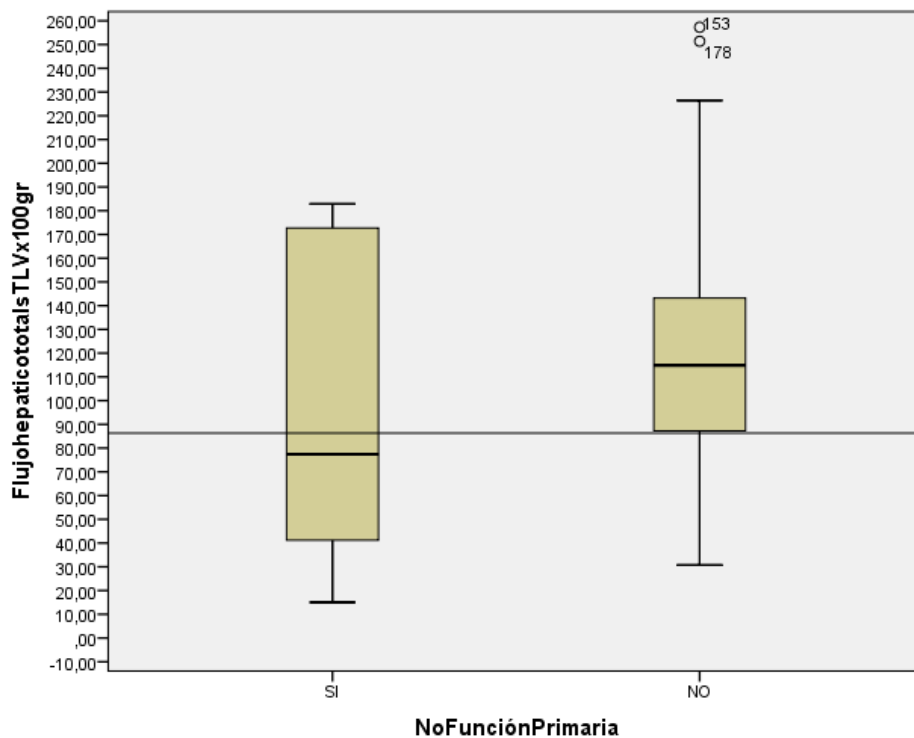


Figura 57. Flujo hepático total intraoperatorio por MHE y No función primaria del injerto

RIESGO DE FALLO PRIMARIO DEL INJERTO EN BASE A PUNTO DE CORTE.

Se utilizó como punto de corte la mediana del grupo que desarrollo FPI

Flujo hepático total por masa estimada del injerto menor de 77,37 ml/min

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de FPI entre los que presentaron un flujo hepático total intraoperatorio por masa estimada del injerto menor de 77,37 ml/min*100g y los que tuvieron uno mayor de 77,37 ml/min*100g un valor de $p=0,22$.

El odds ratio (OR) obtenido fue de 3,11 (0,50 – 19,36), y el riesgo relativo (RR) de 2,29 (0,52 – 17,23), no siendo estadísticamente significativos.

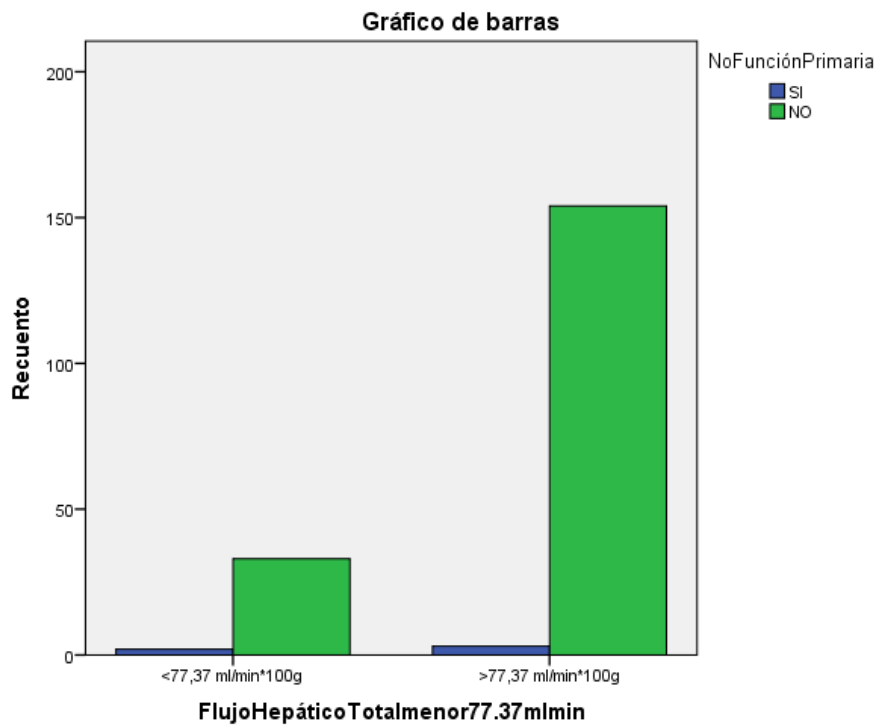


Figura 58. Comparativa flujo hepático total por masa estimada del injerto menor < 77,37 ml/min*100g y FPI

Variables	FPI	NO-FPI	p
Flujo portal intraoperatorio	1.106,00 ± 774,39	1.549,99 ±524,86	0,23
Flujo total intraoperatorio	1.248,00 ± 868,31	1.816,10 ±548,18	0,15
% flujo arterial	11,91±5,29	15,28±7,62	0,31
% flujo portal	88,17±5,14	84,66±7,61	0,3
Flujo arterial intraoperatorio /MHE donante*100gr	11,38±9,27	17,08±9,41	0,2
Flujo portal intraoperatorio/ MHE donante* 100gr	86,46±67,57	101,41±38,92	0,56
Flujo hepático total / MHE donante *100 gr	97,85±76,35	118,55±41,46	0,45
Flujo arterial intraoperatorio	142,00 ±103,78	265,03±142,81,	0,048
Pesodonante/Peso receptor	0,86±0,18	1,01±0,22	0,13
IMC donante (kg/m²)	26,23±4,47	26,68±3,99	0,62
IMC receptor (kg/m²)	27,85±2,64	26,71±3,99	0,4
IMC donante/IMC receptor	0,95±0,20	1,01±0,18	0,43
ASC donante (m²)	1,69±0,16	1,86±0,21	0,07
ASC receptor (m²)	1,90±1,18	1,88±0,20	0,91
ASC donante/ASC receptor	0,90±0,11	1,00±0,13	0,09
MHE donante (g)	1357,83±202,28	1572,26±260,02	0,07
MHE receptor (g)	1608,26±223,32	1595,87±251,44	0,92
MHE donante/MHE receptor	0,86±0,15	1,00±0,19	0,09
Edad donante	63,60±14,47	59,20±17,62	0,68
GOT del donante (U/L)	33,00±24,97	45,75±48,09	0,59
GPT del donante (U/L)	32,60±15,36	41,88±52,69	0,59
GGT del donante (U/L)	11,4,25±174,66	62,20±113,99	0,51
Dosis de Noradrenalina (microgramos/ kg/ min)	0,12±0,11	0,29±0,35	0,32
Niveles de Na en sangre del donante	146,00±9,77	147,02±8,45	0,84
DRI	1,70±0,21	1,59±0,31	0,46
Tiempo de UVI (días)	7,80±6,54	3,32±3,97	0,08
Edad receptor	55,50±4,71	51,85±10,01	0,52
Meld	10,67±1,15	15,88±6,99	0,24
Meld Na	15,33±3,22	18,14±7,66	0,62
Creatinina (mg/dL)	0,98±0,87	1,04±0,96	0,23

GOT basal (U/L)	2066,60±2945,00	187,78±504,40	0,2
Bilirrubina basal (mg/dL)	2,24±1,24	6,62±8,38	0,35
INR basal	1,52±0,48	1,59±0,98	0,87
Tiempo de isquemia fria (min)	500,20±297,35	481,29±143,17	0,77
Tiempo de isquemia caliente (min)	66,60±19,99	55,02±22,05	0,15
Tiempo de isquemia total (min)	566,80±287,94	537,40±141,66	0,66
Concentrados de hematíes intraoperatorio (unidades)	2,60±1,14	3,07±3,04	0,98
Concentrados de plaquetas intraoperatorios (unidades)	3,00±2,74	2,39±3,52	0,48
Concentrados de plasma intraoperatorio (unidades)	2,00±2,00	0,76±1,72	0,04
Fibrinógeno intraoperatorio (gramos)	2,00±1,41	1,47±1,79	0,3
Necesidad de ventilación mecánica (horas)	71,81±103,39	51,50±123,12	0,97
Estancia de UCI (días)	6,56±5,71	4,89±5,54	0,29
Estancia hospitalaria (días)	31,00±20,95	28,75±21,84	0,29
Concentrados de hematíes postoperatorio (unidades)	2,25±2,06	1,93±2,52	0,52
Concentrados de plaquetas postoperatorios (unidades)	5,00±7,07	1,61±4,32	0,13
Concentrados de plasma postoperatorio (unidades)	4,00±3,16	1,34±2,33	0,04
Fibrinógeno postoperatorio (gramos)	0,25±0,50	0,24±0,78	0,58

Tabla 55. Análisis univariante variables cuantitativas para FPI

Análisis multivariante.

	p.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Número de unidades de Plasma Postoperatorio	,062	,771	,587	1,013
Número de Plasma Intraoperatorio	,256	,775	,499	1,203
Flujo arterial < 110 ml/min	,012	16,708	1,846	151,191

Tabla 56. Análisis multivariante para FPI.

